

**DELPHION****RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION**[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)[My Account](#)

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

[Select CR](#)[Stop/Track](#)**Derwent Record**[Email this to](#)View: [Expand Details](#) [Go to:](#) [Delphion Integrated View](#)Tools: [Add to Work File](#): [Create new Work File](#)

Derwent Title: **New tetrahydropyridazine derivatives, useful for treatment cancer cell metastasis or growth, and inflammatory disorders, are matrix metalloprotease inhibitors**

Original Title:  [JP2001163862A2: TETRAHYDROPYRIDAZINE DERIVATIVE](#)

Assignee: **SANKYO CO LTD** Standard company  
Other publications from [SANKYO CO LTD \(SANY\)...](#)

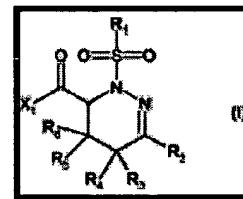
Inventor: **None**

Accession/  
Update: **2001-613176 / 200171**

IPC Code: **C07D 237/04 ; A61K 31/50 ; A61K 31/501 ; A61P 43/00 ; C07D 401/12 ;**

Derwent Classes: **B03;**

Manual Codes: **B07-D10(Pyr(id)azine) , B14-C09(Antiarthritic general and other) , B14-D07C(Antiproteases, antipeptide hydrolases general) , B14-E08(Ulcer treatment (peptic, gastric, duodenal)) , B14-F07(Antiarteriosclerotic) , B14-H01B(Antiproliferative, inhibitor of cell division, cytostatic) , B14-N01(Bone disorder treatment, osteoporosis) , B14-N03(Eye disorder treatment general) , B14-N06B(Periodontal) , B14-N10(Kidney) , B14-N17(Skin treatment general and other) , B14-S01(Multiple sclerosis treatment, demyelinating diseases)**



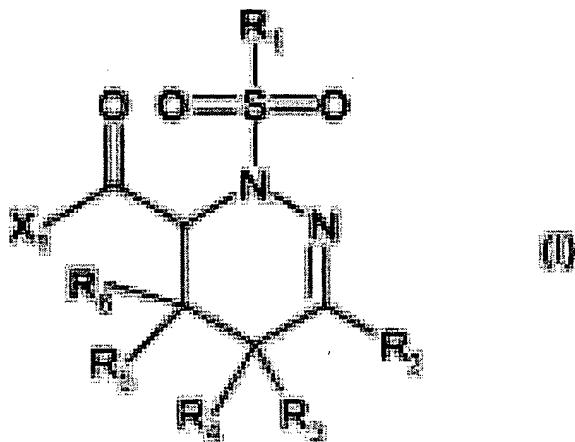
Derwent Abstract: [\(JP2001163862A2\) Novelty - Tetrahydropyridazine derivatives \(I\) with matrix metalloprotease inhibitory activity are new.](#)  
**Detailed Description** - Tetrahydropyridazine derivatives of formula (I) and their salts are new.

R1 = 1-12C alkyl optionally having 1 to 3 substituents, aryl, biaryl, heteroary, arylalkyl, biarylalkyl or heteroarylalkyl;  
R2-R6 = H, 1-4C alkyl or aryl; and  
X1 = OH or NHOH.

**Use** - The tetrahydropyridazine derivatives are useful for the treatment/prevention of cancer cell metastasis or growth, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, periodontal disorders, corneal ulcer, osteoporosis, multiple sclerosis, deteriorated myelin, disorders caused by angiogenesis, skin and gastrointestinal ulceration, atherosclerosis and nephritis.

**Advantage** - The tetrahydropyridazine derivatives show potent and selective matrix metalloprotease inhibitory activity.

Images:



## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

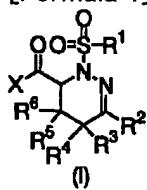
3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The following general formula (I)

[Formula 1]



C1-C as which R1 is chosen from a substituent A group among a formula and which may be permuted by the same or 1-3 different substituents — 12 alkyl group An aryl group, a beer reel radical, a hetero aryl group, an arylated alkyl radical, A beer reel alkyl group or a heteroarylalkyl radical is shown. R2 A hydrogen atom, C1 – C6 alkyl group, an aralkyl radical, or an aryl group is shown, R3, R4, R5, and R6 show a hydrogen atom, C1 – C6 alkyl group, or an aryl group independently respectively, and X shows an OH radical or a NHOH radical. A group consists of C1 which is chosen from a substituent B group and which may be permuted by the same or 1-3 different substituents – C6 alkyl group, C1 – C6 alkoxy group, a halogeno radical, an aryl group, an aryloxy group, an arylated alkyl radical, an aryl alkenyl radical, and an aryl alkynyl group. B group consists of C1 – C6 alkyl group, C1 – C6 alkoxy group, and a halogeno radical. Salt permitted on the compound expressed or its pharmacology.

[Claim 2] The salt with which R1 is an aryl group or a beer reel alkyl group, and R2 is permitted on the compound according to claim 1 a hydrogen atom, C1 – C6 alkyl group or an aryl group, and whose R3, R4, R5 and R6 are a hydrogen atom, or C1 – C6 alkyl group independently respectively, or its pharmacology.

[Claim 3] The salt permitted on the compound according to claim 1 to 2 whose R5 R1 is a biphenyl ethyl group, R2 is a hydrogen atom, a methyl group, or a phenyl group, R3 and R4 are hydrogen atoms, and is a hydrogen atom or a methyl group, whose R6 is a hydrogen atom, and whose X is a NHOH radical, or its pharmacology.

[Claim 4] The remedy constituent containing the compound of claim 1 thru/or any 1 term of 3.

[Claim 5] The constituent of claim 4 used for the disease which may be treated by matrix meta-proteinase inhibitory action.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-163862

(P2001-163862A)

(43)公開日 平成13年6月19日 (2001.6.19)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード*(参考)
C 0 7 D 237/04		C 0 7 D 237/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/50		A 6 1 K 31/50	4 C 0 8 6
31/501		31/501	
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 41 頁)

(21)出願番号	特願2000-289991(P2000-289991)
(22)出願日	平成12年9月25日(2000.9.25)
(31)優先権主張番号	特願平11-271881
(32)優先日	平成11年9月27日(1999.9.27)
(33)優先権主張国	日本 (JP)

(71)出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(72)発明者	柴田 智之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社内
(72)発明者	玉木 和彦 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社内
(74)代理人	100081400 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロピリダジン誘導体

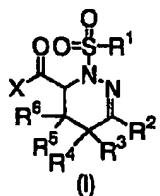
(57)【要約】

らを含有する医薬組成物。

【課題】 優れたマトリックスマタプロティナーゼ阻害活性を有する新規なテトラヒドロピリダジン誘導体を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I)

【化1】

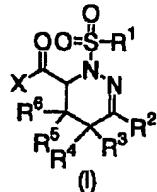


(式中、R<sup>1</sup>は、同一または異なる1～3個の置換基で置換されていても良いC1～C12アルキル基、アリール基、ビアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ビアリールアルキル基、またはヘテロアリールアルキル基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立に水素原子、C1～C4アルキル基またはアリール基を示し、XはOH基またはNHOH基を示す。) で表わされる化合物またはその薬理上許容される塩並びにそれ

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は、置換基A群から選択される同一または異なる1～3個の置換基で置換されていても良いC1～C12アルキル基、アリール基、ビアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ビアリールアルキル基、またはヘテロアリールアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、C1～C6アルキル基、アラルキル基またはアリール基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立に水素原子、C1～C6アルキル基またはアリール基を示し、XはOH基またはNHOH基を示す。A群は、置換基B群から選択される同一または異なる1～3個の置換基で置換されていても良いC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲノ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基及びアリールアルキニル基からなる。B群は、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基及びハロゲノ基からなる。)で表わされる化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項2】 R<sup>1</sup>が、アリール基またはビアリールアルキル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子、C1～C6アルキル基またはアリール基、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が各々独立に水素原子またはC1～C6アルキル基である、請求項1に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項3】 R<sup>1</sup>が、ビフェニルエチル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子、メチル基またはフェニル基であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が水素原子であり、R<sup>5</sup>が水素原子またはメチル基であり、R<sup>6</sup>が水素原子であり、XがNHOH基である、請求項1乃至2に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項4】 請求項1乃至3のいずれか1項の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項5】 マトリックスメタプロティナーゼ阻害作用により治療され得る疾患に用いられる請求項4の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れたマトリックスメタプロティナーゼ阻害活性を有し、各種癌細胞の転移浸潤または増殖、変形性関節炎、リウマチ様関節炎、歯周疾患、角膜潰瘍、骨粗鬆症等の骨吸収疾患、多発性硬化症、ミエリン退化の治療、血管新生を伴う疾患、皮膚及び胃腸管の潰瘍形成、アテローム性動脈硬化

症並びに腎炎等に対する予防及び治療薬として有用なテトラヒドロピリダジン誘導体またはその薬理上許容される塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】マトリックスメタプロティナーゼは、結合組織等を構成する蛋白成分を分解する酵素である。これに属するゼラチナーゼは、基底膜の主要構成成分であるⅠ型コラーゲンを分解する。また、ゼラチナーゼは、癌組織中で血管が新生される際や癌が転移する際に、その酵素の発現量が上昇したり、その活性化が起こる。このため、ゼラチナーゼは、癌細胞が正常組織の細胞の基底膜を破壊するのに重要な役割を果たしていると言われている (William G. Stetler-Stevenson, Sadie A. Znavorian, and Lance A. Liotta; Annual Review of Cell Biology, vol. 9, 541-573 (1993))。

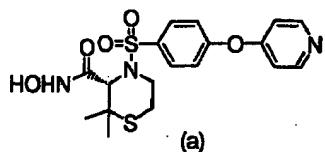
【0003】マトリックスメタプロティナーゼに属するストロメライシンは、変形性関節炎やリウマチ様関節炎において発現量や活性が上昇し、関節破壊に重要な役割を果していると言われている (Y. Okada, M. Shinmei, O. Tanaka, K. Naka, A. Kimura, I. Nakanishi, M. T. Bayliss, K. Iwata and H. Nagase; Lab. Invest. V ol. 66, 680-690 (1992))。

【0004】また、各種マトリックスメタプロティナーゼは、また、角膜潰瘍、骨粗鬆症等の骨吸収疾患、多発性硬化症、ミエリン退化、皮膚及び胃腸管の潰瘍形成、アテローム性動脈硬化症、腎炎等に関係していると言われている。従って、上記の知見から、マトリックスメタプロティナーゼ阻害剤は、上記疾患の予防及び治療に有用であると考えられる。

【0005】一方、マトリックスメタプロティナーゼ阻害剤に関して、これまで多くの化合物が報告されており、その概略は、R. P. Beckett and M. Whittaker; Ex p. Opin. Ther. Patents vol. 8, 259-282 (1998)に記載されている。特に、カルボン酸及びヒドロキサム酸誘導体は数多く特許出願もなされている (WO-9720824, WO-9633172, WO-9615096, 特表平7-509460, 特開平6-25629等)。これら阻害剤のうち、WO-9720824に記載されているN-hydroxy-4-(4-((pyrid-4-yl)oxy)benzenesulfonyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-2H-1,4-thiazine-3(S)-carboxamide (下記一般式(a)に示す)、WO-9615096に記載されている4-(4-(4-chlorophenyl)phenyl)-4-oxo-2(S)-phenylthiomethylbutanoic acid (下記一般式(b)に示す)、特表平7-509460に記載されているN-(4-hydroxyamino-2(R)-isobutyl-3(S)-(hydroxy)succinyl)-L-t-leucine-N-methylamide (下記一般式(c)に示す)、特開平6-25629に記載されているN-hydroxy-2(R)-((4-methoxybenzenesulfonyl)(3-picollyl)amino)-3-methylbutanamide hydrochloride (下記一般式(d)に示す)などは欧米において制癌剤として臨床試験が行われている。

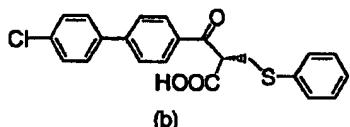
【0006】

【化2】



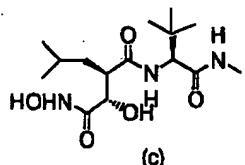
【0007】

【化3】



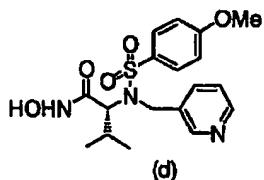
【0008】

【化4】



【0009】

【化5】



しかしながら、テトラヒドロピリダジン骨格を持つものは知られていなかった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、強力で選択的なマトリックスメタプロティナーゼ阻害活性を有するテトラヒドロピリダジン誘導体を開発することである。

【0011】

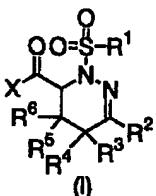
【課題を解決するための手段】本発明者等は、優れたマトリックスメタプロティナーゼ阻害活性を有する誘導体の合成とその薬理活性について鋭意検討を行った結果、強力で選択的な阻害活性を有する新規なテトラヒドロピリダジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0012】即ち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)

【0013】

【化6】



(式中、 $R^1$ は、置換基A群から選択される同一または異なる1～3個の置換基で置換されていても良いC1～C12アルキル基、アリール基、ビアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ビアリールアルキル基、またはヘテロアリールアルキル基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立に水素原子、C1～C6アルキル基またはアリール基を示し、 $X$ はOH基またはNHOH基を示す。

【0014】A群は、置換基B群から選択される同一または異なる1～3個の置換基で置換されていても良いC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲノ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基及びアリールアルキニル基からなる。

【0015】B群は、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基及びハロゲノ基からなる。)で表わされる化合物またはその薬理上許容される塩。

【0016】(2)  $R^1$ は、アリール基またはビアリール基であり、 $R^2$ は水素原子、アルキル基またはアリール基、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立に水素原子またはアルキル基であり、 $X$ はOH基またはNHOH基であることを特徴とする、(1)に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(3)  $R^1$ は、ビフェニルエチル基であり、 $R^2$ は水素原子、メチル基またはフェニル基、 $R^3$ 及び $R^4$ は水素原子、 $R^5$ は水素原子またはメチル基、 $R^6$ は水素原子であり、 $X$ はNHOH基であることを特徴とする、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

(4) 上記(1)～(3)のいずれか一つに記載の化合物またはその薬理学上許容される塩を含有する医薬組成物。

(5) マトリックスメタプロティナーゼ阻害作用により治療され得る疾患に用いられる(4)に記載の組成物、である。

【0017】上記一般式(I)において、 $R^1$ の「C1～C12アルキル基」としては、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル基等があげられ、好適にはn-オクチル基があげられる。

【0018】 $R^1$ の「アリール基」としては、フェニル、ナフチル基等があげられ、好適にはフェニル基があ

げられる。

【0019】R<sup>1</sup>の「ビアリール基」としては、ビフェニル、ビナフチル等があげられ、好適にはビフェニル基があげられる。

【0020】R<sup>1</sup>の「ヘテロアリール基」としては、ビリジル、ビリミジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル基等があげられ、好適にはビリジル基があげられる。

【0021】R<sup>1</sup>の「アリールアルキル基」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル基等があげられ、好適にはフェネチル基があげられる。  
10

【0022】R<sup>1</sup>の「ビアリールアルキル基」としては、ビフェニルメチル、ビフェニルエチル、ビフェニルプロピル基等があげられ、好適にはビフェニルエチル基があげられる。

【0023】R<sup>1</sup>の「ヘテロアリールアルキル基」としては、ビリジルメチル、ビリジルエチル、ビリミジルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、オキサゾリルメチル基等があげられ、好適にはビリジルメチル、ビリジルエチル基があげられる。  
20

【0024】これらの中で、R<sup>1</sup>として好適なものは、アリール基、ビアリールアルキル基、ビアリール基であり、さらに好適にはビアリールアルキル基であり、最も好適にはビフェニルアルキル基である。

【0025】A群及びB群の置換基の「C1～C6個のアルキル基」としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシリ、イソヘキシリ、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3，3-ジメチルブチル、2，2-ジメチルブチル、1，1-ジメチルブチル、1，2-ジメチルブチル、1，3-ジメチルブチル、2，3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基があげられ、好適にはメチル基、エチル基があげられる。  
30

【0026】A群及びB群の置換基の「C1～C6個のアルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、n-ブロピルオキシ、イソブロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、t-ブチルオキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシリオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3，3-ジメチルブトキシ、2，2-ジメチルブトキシ、1，1-ジメチルブトキシ、1，2-ジメチルブトキシ、1，3-ジメチルブトキシ、2，3-ジメチルブトキシ基があげられ、好適にはメトキシ基があげられる。  
40

【0027】A群及びB群の置換基の「ハロゲノ基」としては、クロロ、ブロモ、iodo、フルオロ基があげら  
50

れ、好適にはクロロ基があげられる。

【0028】A群のC1～C6アルキル基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～3個であり、好適には1～2個であり、特に好適には1個である。

【0029】A群のC1～C6アルキル基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～3個であり、好適には1～2個である。

【0030】A群のC1～C6アルキル基が、B群のハロゲノ基で置換される場合の置換基数は、1～4個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0031】A群のC1～C6アルコキシ基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～3個であり、好適には1～2個であり、特に好適には1個である。A群のC1～C6アルコキシ基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～3個であり、好適には1～2個であり、特に好適には1個である。

【0032】A群のC1～C6アルコキシ基が、B群のハロゲノ基で置換される場合の置換基数は、1～4個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0033】A群の置換基の「アリール基」としては、フェニル、ナフチル基等があげられ、好適にはフェニル基があげられる。

【0034】A群のアリール基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。A群のアリール基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。A群のアリール基が、B群のハロゲノ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0035】また、R<sup>1</sup>がA群のアリール基で置換される場合の置換基数は、1～3個であり、好ましくは、1～2個であり、特に好適には1個である。

【0036】A群の置換基の「アリールオキシ基」としては、フェノキシ、ナフチルオキシ基等があげられ、好適にはフェノキシ基があげられる。

【0037】A群のアリールオキシ基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0038】A群のアリールオキシ基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0039】A群のアリールオキシ基が、B群のハロゲ

ノ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0040】A群の置換基の「アリールアルキル基」としては、ベンジル、フェニチル、フェニルプロビル、ナフチルメチル基等があげられ、好適にはベンジル基があげられる。

【0041】A群のアリールアルキル基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。A群のアリールアルキル基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0042】A群のアリールアルキル基が、B群のハロゲノ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0043】A群の置換基の「アリールアルケニル基」としては、フェニルビニル、ナフチルビニル基等があげられ、好適にはフェニルビニル基があげられる。

【0044】A群のアリールアルケニル基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0045】A群のアリールアルケニル基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0046】A群のアリールアルケニル基が、B群のハロゲノ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0047】A群の置換基の「アリールアルキニル基」としては、フェニルエチニル、ナフチルエチニル基等があげられ、好適にはフェニルエチニル基があげられる。

【0048】A群のC1～C6アルコキシ基が、B群のC1～C6アルキル基で置換される場合の置換基数は、1～3個であり、好適には1～2個であり、特に好適には1個である。

【0049】A群のアリールアルキニル基が、B群のC1～C6アルコキシ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0050】A群のアリールアルキニル基が、B群のハロゲノ基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。

【0051】R<sup>1</sup>がA群の置換基で置換される場合、好適な置換基としては、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基であり、特に好適には、C1～C6ア

ルキル基。R<sup>1</sup>がA群の置換基で置換される場合の置換基数は、1～5個であり、好適には1～3個であり、特に好適には1個である。R<sup>1</sup>がA群の置換基で置換される場合の置換位置は、R<sup>1</sup>がC1～C12アルキル基の場合には、ω位乃至ν位であり、好適にはω位乃至ν位であり、特に好適にはω位であり、R<sup>1</sup>がアリール基又はヘテロアリール基の場合には、2位乃至10位であり、好適には、4位、6位又は7位である、R<sup>1</sup>がビアリール基、アリールアルキル基、ビアリールアルキル基又はヘテロアリールアルキル基の場合には、2'位乃至10'位であり、好適には、4'位、6'位又は7'位である、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の「C1～C6個のアルキル基」としては、メチル、エチル、n-プロビル、イソプロビル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、2-メチルブチル、ネオベンチル、1-エチルプロビル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルベンチル、3-メチルベンチル、2-メチルベンチル、1-メチルベンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基があげられ、好適にはメチル基があげられる。

【0052】R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の「アリール基」としては、フェニル、ナフチル基等があげられ、好適にはフェニル基があげられる。R<sup>2</sup>の「アラルキル基」としては、例え、ベンジル、α-ナフチルメチル、β-ナフチルメチル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-フェニチル、2-フェニチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロビル、2-フェニルプロビル、3-フェニルプロビル、1-ナフチルプロビル、2-ナフチルプロビル、3-ナフチルプロビル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルベンチル、2-フェニルベンチル、3-フェニルベンチル、4-フェニルベンチル、5-フェニルベンチル、1-ナフチルベンチル、2-ナフチルベンチル、3-ナフチルベンチル、4-ナフチルベンチル、5-ナフチルベンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシル基を挙げることができ、好適には、ベンジルである。

【0053】更に詳しく述べては、好ましいR<sup>2</sup>として、水素原子、C1～C6アルキル基またはアリール基が挙げられるが、より好ましくは水素原子、メチル基またはフェ

ニル基である。

【0054】好ましいR<sup>3</sup>として、水素原子またはC1～C6アルキル基が挙げられるが、より好ましくは水素原子である。

【0055】好ましいR<sup>4</sup>として、水素原子またはC1～C6アルキル基が挙げられるが、より好ましくは水素原子である。

【0056】好ましいR<sup>5</sup>として、水素原子またはC1～C6アルキル基が挙げられるが、より好ましくは水素原子またはメチル基である。

【0057】好ましいR<sup>6</sup>として、水素原子またはC1～C6アルキル基が挙げられるが、より好ましくは水素原子である。

【0058】Xは、OH基またはNHOH基であるが、より好ましくはNHOH基である。

【0059】「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(1)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルタルミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェニチルアミン塩、ビペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、亜硫酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

10

20

30

40

【0060】又、本発明の化合物(1)は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

【0061】更に、本発明の化合物(1)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

【0062】本発明の化合物(1)は、分子内に不斉炭素を有する場合があり、各々がR配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

【0063】本発明の一般式(I)で示される化合物のうち、好適なものとして、

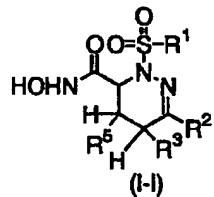
- 1) R<sup>1</sup>がアリール基又はピアリールアルキル基である化合物、
- 2) R<sup>1</sup>がビフェニルエチル基である化合物、
- 3) R<sup>2</sup>が水素原子、又はアリール基である化合物、
- 4) R<sup>2</sup>が水素原子、メチル基又はフェニル基である化合物、
- 5) R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>が各々独立に水素原子又はC1～C6アルキル基である化合物、
- 6) R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が水素原子である化合物、
- 7) R<sup>5</sup>が水素原子又はメチル基である化合物、
- 8) R<sup>6</sup>が水素原子である化合物、
- 9) XがNHOH基である化合物

をあげることが出来る。

【0064】さらに、本発明の代表的な化合物(I)として、下記一般式(I-I)～(I-III)及び(I'-I)～(I'-III)で示される具体的な化合物を表1～表6に例示する。表1乃至6において、Meは、メチル基を、Bnは、ベンジル基を、Phは、フェニル基を、を示す。しかし、本発明は、これらに限定されるものではない。

【0065】

【化7】



【0066】

【表1】

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
1	4-ピリジルメチル	H	H	H
2	2-(4-ピリジル)エチル	H	H	H
3	3-(4-ピリジル)プロピル	H	H	H
4	4-フェノキシベンジル	H	H	H

5	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	H H H
6	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	H H H
7	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	H H H
8	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	H H H
9	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	H H H
10	4-trans-スチリルフェネチル	H H H
11	4-cis-スチリルフェネチル	H H H
12	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	H H H
13	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	H H H
14	フェニル	H H H
15	4-メトキシフェニル	H H H
16	4-フェノキシフェニル	H H H
17	ビフェニル	H H H
18	4-ピリジル	H H H
19	4-(4-ピリジル)-フェニル	H H H
20	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	H H H
21	n-ヘキシル	H H H
22	n-デシル	H H H
23	ベンジル	H H H
24	フェネチル	H H H
25	3-フェニルプロピル	H H H
26	4-フェニルブチル	H H H
27	2-(4-クロロフェニル)エチル	H H H
28	4-メトキシフェネチル	H H H
29	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	H H H
30	3-(4-メトキシフェニル)-プロピル	H H H
31	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	H H H
32	4-ビフェニル-4-イル-メチル	H H H
33	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	H H H
34	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	H H H
35	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	H H H
36	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	H H H
37	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	H H H
38	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	H H H
39	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	H H H
40	4-ピリジルメチル	Me H H
41	2-(4-ピリジル)エチル	Me H H
42	3-(4-ピリジル)プロピル	Me H H
43	4-フェノキシベンジル	Me H H
44	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Me H H
45	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	Me H H
46	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
47	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
48	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
49	4-trans-スチリルフェネチル	Me H H
50	4-cis-スチリルフェネチル	Me H H
51	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H H
52	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H H
53	フェニル	Me H H
54	4-メトキシフェニル	Me H H

55	4-フェノキシフェニル	Me H H
56	ビフェニル	Me H H
57	4-ピリジル	Me H H
58	4-(4-ピリジル)フェニル	Me H H
59	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Me H H
60	n-ヘキシル	Me H H
61	n-デシル	Me H H
62	ベンジル	Me H H
63	フェネチル	Me H H
64	3-フェニルプロピル	Me H H
65	4-フェニルブチル	Me H H
66	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me H H
67	4-メトキシフェニル	Me H H
68	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me H H
69	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me H H
70	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me H H
71	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me H H
72	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
73	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me H H
74	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
75	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
76	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
77	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me H H
78	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me H H
79	4-ピリジルメチル	Me H Ph
80	2-(4-ピリジル)エチル	Me H Ph
81	3-(4-ピリジル)プロピル	Me H Ph
82	4-フェノキシベンジル	Me H Ph
83	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Me H Ph
84	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	Me H Ph
85	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Me H Ph
86	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H Ph
87	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H Ph
88	4-trans-スチリルフェネチル	Me H Ph
89	4-cis-スチリルフェネチル	Me H Ph
90	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H Ph
91	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H Ph
92	フェニル	Me H Ph
93	4-メトキシフェニル	Me H Ph
94	4-フェノキシフェニル	Me H Ph
95	ビフェニル	Me H Ph
96	4-ピリジル	Me H Ph
97	4-(4-ピリジル)-フェニル	Me H Ph
98	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Me H Ph
99	n-ヘキシル	Me H Ph
100	n-デシル	Me H Ph
101	ベンジル	Me H Ph
102	フェネチル	Me H Ph
103	3-フェニルプロピル	Me H Ph
104	4-フェニルブチル	Me H Ph

105	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me H Ph
106	4-メトキシフェネチル	Me H Ph
107	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me H Ph
108	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me H Ph
109	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me H Ph
110	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me H Ph
111	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me H Ph
112	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me H Ph
113	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me H Ph
114	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me H Ph
115	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me H Ph
116	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me H Ph
117	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me H Ph
118	4-ピリジルメチル	Ph H H
119	2-(4-ピリジル)エチル	Ph H H
120	3-(4-ピリジル)プロピル	Ph H H
121	4-フェノキシベンジル	Ph H H
122	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Ph H H
123	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	Ph H H
124	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Ph H H
125	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Ph H H
126	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Ph H H
127	4-trans-スチリルフェネチル	Ph H H
128	4-cis-スチリルフェネチル	Ph H H
129	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Ph H H
130	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Ph H H
131	フェニル	Ph H H
132	4-メトキシフェニル	Ph H H
133	4-フェノキシフェニル	Ph H H
134	ビフェニル	Ph H H
135	4-ピリジル	Ph H H
136	4-(4-ピリジル)フェニル	Ph H H
137	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Ph H H
138	n-ヘキシリル	Ph H H
139	n-デシル	Ph H H
140	ベンジル	Ph H H
141	フェネチル	Ph H H
142	3-フェニルプロピル	Ph H H
143	4-フェニルブチル	Ph H H
144	2-(4-クロロフェニル)エチル	Ph H H
145	4-メトキシフェネチル	Ph H H
146	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Ph H H
147	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Ph H H
148	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Ph H H
149	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Ph H H
150	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Ph H H
151	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Ph H H
152	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Ph H H
153	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Ph H H
154	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Ph H H

155	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Ph H H
156	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Ph H H
157	4-ピリジルメチル	Bn H H
158	2-(4-ピリジル)エチル	Bn H H
159	3-(4-ピリジル)プロビル	Bn H H
160	4-フェノキシベンジル	Bn H H
161	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Bn H H
162	3-(4-フェノキシフェニル)プロビル	Bn H H
163	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Bn H H
164	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Bn H H
165	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Bn H H
166	4-trans-スチリルフェネチル	Bn H H
167	4-cis-スチリルフェネチル	Bn H H
168	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Bn H H
169	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Bn H H
170	フェニル	Bn H H
171	4-メトキシフェニル	Bn H H
172	4-フェノキシフェニル	Bn H H
173	ビフェニル	Bn H H
174	4-ピリジル	Bn H H
175	4-(4-ピリジル)フェニル	Bn H H
176	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Bn H H
177	n-ヘキシル	Bn H H
178	n-デシル	Bn H H
179	ベンジル	Bn H H
180	フェネチル	Bn H H
181	3-フェニルプロビル	Bn H H
182	4-フェニルブチル	Bn H H
183	2-(4-クロロフェニル)エチル	Bn H H
184	4-メトキシフェネチル	Bn H H
185	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Bn H H
186	3-(4-メトキシフェニル)プロビル	Bn H H
187	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロビル	Bn H H
188	4-ビフェニル-4-イルメチル	Bn H H
189	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Bn H H
190	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロビル	Bn H H
191	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Bn H H
192	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Bn H H
193	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Bn H H
194	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Bn H H
195	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Bn H H
196	4-ピリジルメチル	H Me H
197	2-(4-ピリジル)エチル	H Me H
198	3-(4-ピリジル)プロビル	H Me H
199	4-フェノキシベンジル	H Me H
200	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	H Me H
201	3-(4-フェノキシフェニル)プロビル	H Me H
202	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	H Me H
203	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	H Me H
204	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	H Me H

205	4-trans-スチリルフェネチル	H Me H
206	4-cis-スチリルフェネチル	H Me H
207	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	H Me H
208	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	H Me H
209	フェニル	H Me H
210	4-メトキシフェニル	H Me H
211	4-フェノキシフェニル	H Me H
212	ビフェニル	H Me H
213	4-ピリジル	H Me H
214	4-(4-ピリジル)フェニル	H Me H
215	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	H Me H
216	n-ヘキシル	H Me H
217	n-デシル	H Me H
218	ベンジル	H Me H
219	フェネチル	H Me H
220	3-フェニルプロビル	H Me H
221	4-フェニルブチル	H Me H
222	2-(4-クロロフェニル)エチル	H Me H
223	4-メトキシフェネチル	H Me H
224	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	H Me H
225	3-(4-メトキシフェニル)プロビル	H Me H
226	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロビル	H Me H
227	4-ビフェニル-4-イル-メチル	H Me H
228	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	H Me H
229	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロビル	H Me H
230	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	H Me H
231	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	H Me H
232	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	H Me H
233	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	H Me H
234	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	H Me H
235	4-ピリジルメチル	H H Me
236	2-(4-ピリジル)エチル	H H Me
237	3-(4-ピリジル)プロビル	H H Me
238	4-フェノキシベンジル	H H Me
239	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	H H Me
240	3-(4-フェノキシフェニル)プロビル	H H Me
241	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	H H Me
242	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	H H Me
243	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	H H Me
244	4-trans-スチリルフェネチル	H H Me
245	4-cis-スチリルフェネチル	H H Me
246	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	H H Me
247	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	H H Me
248	フェニル	H H Me
249	4-メトキシフェニル	H H Me
250	4-フェノキシフェニル	H H Me
251	ビフェニル	H H Me
252	4-ピリジル	H H Me
253	4-(4-ピリジル)フェニル	H H Me

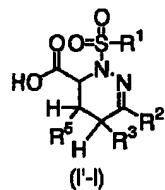
254	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	H H Me
255	n-ヘキシリ	H H Me
256	n-デシル	H H Me
257	ベンジル	H H Me
258	フェネチル	H H Me
259	3-フェニルプロビル	H H Me
260	4-フェニルブチル	H H Me
261	2-(4-クロロフェニル)エチル	H H Me
262	4-メトキシフェネチル	H H Me
263	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	H H Me
264	3-(4-メトキシフェニル)プロビル	H H Me
265	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロビル	H H Me
266	4-ビフェニル-4-イル-メチル	H H Me
267	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	H H Me
268	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロビル	H H Me
269	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	H H Me
270	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	H H Me
271	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	H H Me
272	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	H H Me
273	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	H H Me
274	4-ピリジルメチル	Me Me H
275	2-(4-ピリジル)エチル	Me Me H
276	3-(4-ピリジル)プロビル	Me Me H
277	4-フェノキシベンジル	Me Me H
278	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Me Me H
279	3-(4-フェノキシフェニル)プロビル	Me Me H
280	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Me Me H
281	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me Me H
282	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me Me H
283	4-trans-スチリルフェネチル	Me Me H
284	4-cis-スチリルフェネチル	Me Me H
285	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Me Me H
286	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Me Me H
287	フェニル	Me Me H
288	4-メトキシフェニル	Me Me H
289	4-フェノキシフェニル	Me Me H
290	ビフェニル	Me Me H
291	4-ピリジル	Me Me H
292	4-(4-ピリジル)-フェニル	Me Me H
293	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Me Me H
294	n-ヘキシリ	Me Me H
295	n-デシル	Me Me H
296	ベンジル	Me Me H
297	フェネチル	Me Me H
298	3-フェニルプロビル	Me Me H
299	4-フェニルブチル	Me Me H
300	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me Me H
301	4-メトキシフェネチル	Me Me H
302	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me Me H
303	3-(4-メトキシフェニル)プロビル	Me Me H

304	3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル	Me Me H
305	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me Me H
306	2-(4-ビフェニル-4-イル) エチル	Me Me H
307	3-(4-ビフェニル-4-イル) プロピル	Me Me H
308	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル) エチル	Me Me H
309	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル) エチル	Me Me H
310	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル	Me Me H
311	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル] エチル	Me Me H
312	2-[4-(4-ピリジル) フェニル] エチル	Me Me H
313	4-ピリジルメチル	H Me Me
314	2-(4-ピリジル)-エチル	H Me Me
315	3-(4-ピリジル)-プロピル	H Me Me
316	4-フェノキシベンジル	H Me Me
317	2-(4-フェノキシフェニル) エチル	H Me Me
318	3-(4-フェノキシフェニル)-プロピル	H Me Me
319	2-[4-(4-メトキシフェノキシ) フェニル] エチル	H Me Me
320	2-[4-(4-クロロフェノキシ) フェニル] エチル	H Me Me
321	2-[4-(3-クロロフェノキシ) フェニル] エチル	H Me Me
322	4-trans-スチリルフェネチル	H Me Me
323	4-cis-スチリルフェネチル	H Me Me
324	2-[2-(4-フェニルエチニル) フェニル] エチル	H Me Me
325	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル) フェニル] エチル	H Me Me
326	フェニル	H Me Me
327	4-メトキシフェニル	H Me Me
328	4-フェノキシフェニル	H Me Me
329	ビフェニル	H Me Me
330	4-ピリジル	H Me Me
331	4-(4-ピリジル) フェニル	H Me Me
332	4-(4-ピリジルオキシ) フェニル	H Me Me
333	n-ヘキシル	H Me Me
334	n-デシル	H Me Me
335	ベンジル	H Me Me
336	フェネチル	H Me Me
337	3-フェニルプロピル	H Me Me
338	4-フェニルブチル	H Me Me
339	2-(4-クロロフェニル) エチル	H Me Me
340	4-メトキシフェネチル	H Me Me
341	2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル	H Me Me
342	3-(4-メトキシフェニル) プロピル	H Me Me
343	3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル	H Me Me
344	4-ビフェニル-4-イル-メチル	H Me Me
345	2-(4-ビフェニル-4-イル) エチル	H Me Me
346	3-(4-ビフェニル-4-イル) プロピル	H Me Me
347	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル) エチル	H Me Me
348	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル) エチル	H Me Me
349	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル	H Me Me
350	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル] エチル	H Me Me
351	2-[4-(4-ピリジル) フェニル] エチル	H Me Me
352	4-ピリジルメチル	Me Me Me
353	2-(4-ピリジル)-エチル	Me Me Me

354	3-(4-ピリジル)-プロピル	Me Me Me
355	4-フェノキシベンジル	Me Me Me
356	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Me Me Me
357	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	Me Me Me
358	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Me Me Me
359	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me Me Me
360	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me Me Me
361	4-trans-スチリルフェネチル	Me Me Me
362	4-cis-スチリルフェネチル	Me Me Me
363	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Me Me Me
364	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Me Me Me
365	フェニル	Me Me Me
366	4-メトキシフェニル	Me Me Me
367	4-フェノキシフェニル	Me Me Me
368	ビフェニル	Me Me Me
369	4-ピリジル	Me Me Me
370	4-(4-ピリジル)フェニル	Me Me Me
371	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Me Me Me
372	n-ヘキシリ	Me Me Me
373	n-デシル	Me Me Me
374	ベンジル	Me Me Me
375	フェネチル	Me Me Me
376	3-フェニルプロピル	Me Me Me
377	4-フェニルブチル	Me Me Me
378	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me Me Me
379	4-メトキシフェネチル	Me Me Me
380	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me Me Me
381	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me Me Me
382	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me Me Me
383	4-ビフェニル-4-イルメチル	Me Me Me
384	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me Me Me
385	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me Me Me
386	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me Me Me
387	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me Me Me
388	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me Me Me
389	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me Me Me
390	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me Me Me

【0067】

【化8】



【0068】

40 【表2】

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
391	4-ピリジルメチル	Me	H	H

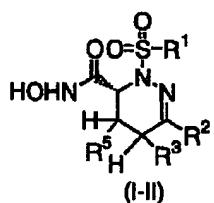
392	2-(4-ピリジル)エチル	Me H H
393	3-(4-ピリジル)プロピル	Me H H
394	4-フェノキシベンジル	Me H H
395	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Me H H
396	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	Me H H
397	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
398	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
399	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
400	4-trans-スチリルフェネチル	Me H H
401	4-cis-スチリルフェネチル	Me H H
402	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H H
403	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H H
404	フェニル	Me H H
405	4-メトキシフェニル	Me H H
406	4-フェノキシフェニル	Me H H
407	ビフェニル	Me H H
408	4-ピリジル	Me H H
409	4-(4-ピリジル)フェニル	Me H H
410	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Me H H
411	n-ヘキシル	Me H H
412	n-デシル	Me H H
413	ベンジル	Me H H
414	フェネチル	Me H H
415	3-フェニルプロピル	Me H H
416	4-フェニルブチル	Me H H
417	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me H H
418	4-メトキシフェネチル	Me H H
419	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me H H
420	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me H H
421	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me H H
422	4-ビフェニル-4-イルメチル	Me H H
423	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
424	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me H H
425	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
426	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
427	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
428	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me H H
429	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me H H

【0069】

【化9】

40 【0070】

【表3】



番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
----	----------------	----------------	----------------	----------------

430	4-ピリジルメチル	Me H H
431	2-(4-ピリジル)エチル	Me H H
432	3-(4-ピリジル)プロピル	Me H H
433	4-フェノキシベンジル	Me H H
434	2-(4-フェノキシフェニル)エチル	Me H H
435	3-(4-フェノキシフェニル)プロピル	Me H H
436	2-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
437	2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
438	2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エチル	Me H H
439	4-trans-スチリルフェネチル	Me H H
440	4-cis-スチリルフェネチル	Me H H
441	2-[2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H H
442	2-[2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エチル	Me H H
443	フェニル	Me H H
444	4-メトキシフェニル	Me H H
445	4-フェノキシフェニル	Me H H
446	ビフェニル	Me H H
447	4-ピリジル	Me H H
448	4-(4-ピリジル)フェニル	Me H H
449	4-(4-ピリジルオキシ)フェニル	Me H H
450	n-ヘキシル	Me H H
451	n-デシル	Me H H
452	ペンジル	Me H H
453	フェネチル	Me H H
454	3-フェニルプロピル	Me H H
455	4-フェニルブチル	Me H H
456	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me H H
457	4-メトキシフェネチル	Me H H
458	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me H H
459	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me H H
460	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me H H
461	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me H H
462	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
463	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me H H
464	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
465	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
466	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
467	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me H H
468	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me H H

【0071】

【化10】

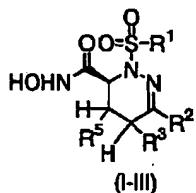
【0072】

【表4】



番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
----	----------------	----------------	----------------	----------------

469	n-ヘキシル	Me H H
470	n-デシル	Me H H
471	ベンジル	Me H H
472	フェネチル	Me H H
473	3-フェニルプロピル	Me H H
474	4-フェニルブチル	Me H H
475	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me H H
476	4-メトキシフェネチル	Me H H
477	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me H H
478	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me H H
479	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me H H
480	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me H H
481	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
482	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me H H
483	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
484	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
485	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me H H
486	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me H H
487	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me H H

【0073】  
【化11】【0074】  
【表5】

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
488	n-ヘキシル	Me	H	H
489	n-デシル	Me	H	H
490	ベンジル	Me	H	H
491	フェネチル	Me	H	H
492	3-フェニルプロピル	Me	H	H
493	4-フェニルブチル	Me	H	H
494	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me	H	H
495	4-メトキシフェネチル	Me	H	H
496	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me	H	H
497	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me	H	H
498	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me	H	H
499	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me	H	H
500	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
501	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me	H	H
502	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
503	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
504	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
505	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me	H	H

506 2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル

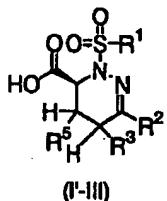
Me H H

【0075】

【化12】

【0076】

【表6】



番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
507	n-ヘキシル	Me	H	H
508	n-デシル	Me	H	H
509	ベンジル	Me	H	H
510	フェネチル	Me	H	H
511	3-フェニルプロピル	Me	H	H
512	4-フェニルブチル	Me	H	H
513	2-(4-クロロフェニル)エチル	Me	H	H
514	4-メトキシフェネチル	Me	H	H
515	2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル	Me	H	H
516	3-(4-メトキシフェニル)プロピル	Me	H	H
517	3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル	Me	H	H
518	4-ビフェニル-4-イル-メチル	Me	H	H
519	2-(4-ビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
520	3-(4-ビフェニル-4-イル)プロピル	Me	H	H
521	2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
522	2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
523	2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル	Me	H	H
524	2-[4-(2-ピリジル)-フェニル]エチル	Me	H	H
525	2-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチル	Me	H	H

上記化合物のうち、好適なものは、化合物番号35、36、74、75、113、114及び464の化合物であり、更に好適には、化合物番号35及び464の化合物である。

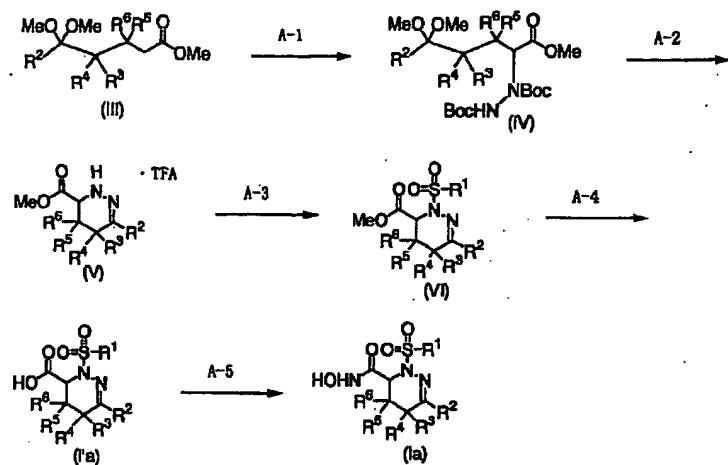
【0077】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば以下に記載する3方法によって製造することができる。

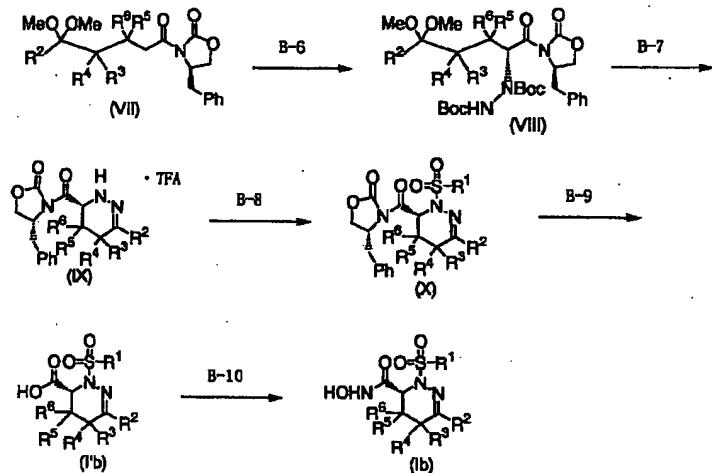
【0078】

【化13】

## 【A工程】

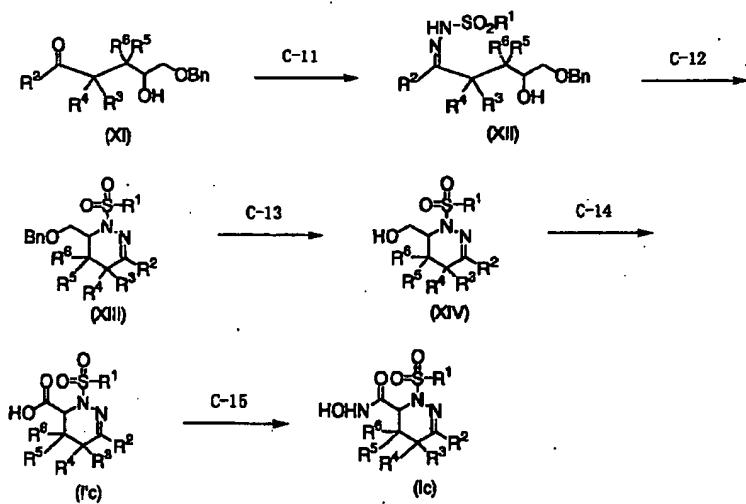


## 【B工程】



## 【0079】

## 【C工程】



なお、化学式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前述したものと同意義である。

#### <1> A工程

##### (第A 1工程) マイケル付加

本工程は、化合物(III)から化合物(IV)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(III)にジアゾカルボン酸ジーゼーt-ブチルを反応させ、化合物(IV)を得る方法である。

【0080】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；DMPU、DMAのようなアミド類があげられ、好適にはテトラヒドロフラン、DMPUまたはその混合溶剤である。

【0081】使用される塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドのようなりチウムアミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属の水素化物などがあげられ、好適にはリチウムジイソプロピルアミドである。

【0082】反応温度は化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常-78℃～0℃であり、好適には-78℃～-20℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0083】反応終了後、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水継いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を除去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

##### (第A 2工程) 環化

本工程は、化合物(IV)から化合物(V)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(IV)を酸で処理して、化合物(V)を得る方法である。

【0084】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、好適にはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0085】使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸；p-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；塩酸などの無機酸などがあげられ、好適にはトリフルオロ酢酸である。

【0086】反応温度は化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40℃であり、好適には10～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0087】反応終了後、たとえば、減圧下、溶剤及び酸を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

##### (第A 3工程) スルホニル化

本工程は、化合物(V)から化合物(VI)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(V)にスルホニルクロリドを反応させ、化合物(VI)を得る方法である。

【0088】スルホニル化の際に、使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；DMPU、DMAのようなアミド類があげられ、好適にはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0089】スルホニル化の際に、使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミン、N-メチルモルホリンである。

【0090】反応温度は化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常-20℃～40℃であり、好適には0℃～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

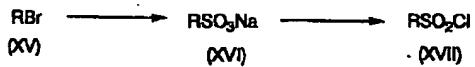
【0091】反応終了後、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水継いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を除去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0092】使用されるスルホニルクロリドとしては、適当な置換基を有する、一般式 R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>C<sup>1</sup>で表されるスルホニルクロリドがあげられる。このスルホニルクロリドを得る方法としては、下記式に示すように、一般式(XV)で表されるプロム体からスルホン酸ナトリウム塩(XVI)を製造し、それをスルホニルクロリド(XVI

は、不活性溶剤中、化合物(XI)に亜硫酸ナトリウムを反応させ、化合物(XVI)を得、さらに化合物(XVI)に不活性化溶剤中、塩基の存在下、オキザリルクロリドを反応させて、適当な化合物(XVII)を得る方法である。

【0093】

【化15】



スルホン酸ナトリウム塩を製造する際に、使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンなどのような水と混ざる有機溶剤と水の混合溶剤または水である。

【0094】スルホン酸ナトリウム塩を製造する際に、反応温度は化合物、溶剤等により変化するが、通常0～100°Cであり、好適には80～100°Cであり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には5～10時間である。反応終了後、減圧下溶剤を留去し、乾燥することにより得られる。このものは、不純物として臭化ナトリウムを含むが、そのまま次の反応に用いることができる。

【0095】スルホン酸ナトリウムからスルホニルクロリドを製造する方法は、一般に良く知られた方法(Organic Synthesis Collective Volume I, 1932, 84, Wiley: New York, Organic Synthesis Collective Volume IV, 1963, 937, Wiley: New York等)に準じて行うことができる。

(第A4工程) 加水分解

本工程は、化合物(VI)から化合物(I'a)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(VI)を塩基で処理して、3位に遊離のカルボニル基を有する化合物(I'a)を得る方法である。

【0096】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類と水との混合溶剤があげられる。

【0097】使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物などがあげられる。

【0098】反応温度は化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常0～40°Cであり、好適には10～30°Cであり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0099】反応終了後、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテ

ル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水継いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

(第A5工程) ヒドロキサム酸化

本工程は、化合物(I'a)から化合物(Ia)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(I'a)を活性化した後、50%ヒドロキシルアミン水溶液で処理して化合物(Ia)を得る方法である。

【0100】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、化合物(I'a)を活性化する段階では、ジクロロメタン、テトラヒドロフランなどがあげられ、ヒドロキシルアミン水溶液で処理する段階では、テトラヒドロフランとt-ブチルアルコールの混合溶剤があげられる。

【0101】使用される活性化剤としては、1,1'-カルボニルジイミダゾール、オキザリルクロリドなどがあげられる。

【0102】化合物(I'a)を活性化する反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40°Cであり、好適には10～30°Cであり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0103】化合物(I'a)を活性化する反応の終了後、反応液を処理することなく次のヒドロキシルアミンとの反応に用いることができる。

【0104】ヒドロキシルアミンとの反応での反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40°Cであり、好適には10～30°Cであり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0105】ヒドロキシルアミンとの反応の終了後、たとえば、反応液を希塩酸に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水継いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0106】あるいは、50%ヒドロキシルアミン水溶液のかわりに保護されたヒドロキシルアミンを用いることもでき、その場合には、脱保護により化合物(Ia)を得ることができる。

【0107】保護されたヒドロキシルアミンとしては、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン、O-ベンジルヒドロキシルアミンなどがあげられる。

【0108】保護されたヒドロキシルアミンとの反応での反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40°Cであり、好適には10～30°Cであり、反応

20

30

40

50

時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0109】反応終了後、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0110】脱保護は、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミンの場合には、たとえば、メタノール中、p-トルエンスルホン酸一水和物で処理することにより行うことができ、O-ベンジルヒドロキシルアミンの場合には、たとえば、メタノール中、10%パラジウム-炭素のような触媒の存在下、水素で処理することにより行うことができる。

【0111】脱保護の反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40℃であり、好適には10～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0112】O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミンの場合には、脱保護の反応終了後、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0113】O-ベンジルヒドロキシルアミンの場合には、脱保護の反応終了後、触媒をろ過して除いた後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

## <2> B工程

### (第B 6工程) マイケル付加

本工程は、光学活性な化合物を得る為に、化合物(VI I)から化合物(VIII)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(VII)に立体選択的にジアゾカルボン酸-ジ-t-ブチルを反応させ、化合物(VIII)を得る方法である。

【0114】本発明の一般式(VII)で表される出発化合物は、例えば、対応するベンタン酸誘導体及び(4R)-4-ベンジル-2-オキサソリジノンとを一般に知られている方法(Journal of American Chemical Society, 1982, 104, 1737, Tetrahedron, 1989, 45, 150等)に準じて反応させることにより得ることができる。

【0115】(VII)を、上記第A 1工程と同様の方法で処理することにより、(VIII)を得ることができる。

### (第B 7工程) 環化

本工程は、光学活性な化合物を得る為に、化合物(VII I)から化合物(IX)を製造する工程である。具体的には、不活性溶媒中、化合物(VIII)を酸で処理して、化合物(IX)を得る方法である。(VIII)を第A 2工程と同様の方法で処理することにより、化合物(IX)を得ることができる。

### (第B 8工程) スルホニル化

本工程は、光学活性な化合物を得る為に、化合物(VII)から化合物(X)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(IX)に適当なスルホニルクロリドを反応させ、化合物(X)を得る方法である。(IX)を第A 3工程と同様の方法で処理することにより、化合物(X)を得ることができる。

### (第B 9工程) 加水分解

本工程は、光学活性な化合物を得る為に、化合物(X)から化合物(I' b)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(X)を塩基で処理して化合物(I' b)を得る方法である。

【0116】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類と水との混合溶剤があげられる。

【0117】使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物、または水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物と過酸化水素水の混合物などがあげられる。

【0118】反応温度は化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常0～40℃であり、好適には10～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。反応終了後、たとえば、反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

### (第B 10工程) ヒドロキサム酸化

本工程は、光学活性な化合物を得る為に、化合物(I' b)から化合物(Ib)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(I' b)を活性化した後、50%ヒドロキシルアミン水溶液で処理するか、あるいは保護されたヒドロキシルアミンで処理してその後脱保護することにより、化合物(Ib)を得る方法である。第A 5工程と同様の方法を用いることができる。

【0119】なお、S体の化合物(VII)から出発し、第B 6工程～第B 10工程と同様方法で処理することにより、立体配置が逆の化合物(Ib)を得ることもでき

る。

### <3>C工程

#### (第C11工程) ヒドラゾン化

本工程は、化合物(XI)から化合物(XII)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(XI)を酸の存在または非存在下、スルホニルヒドラジン誘導体で処理して化合物(XII)を得る方法である。

【0120】本発明の一般式(IX)で表される出発化合物は、例えば、対応するベンタンジオール誘導体及びベンジルクロリドとを一般に知られている方法(Protective Groups in Organic Synthesis, 1981, 29, Wiley:New York等)に準じて反応させることにより得ることが出来る。

【0121】スルホニルヒドラジン誘導体は、例えば、対応するスルホニルクロリド誘導体を一般に知られている方法(Journal of Organic Chemistry, 1963, 28, 2766等)に準じて反応させることにより得することが出来る。

【0122】本工程中で使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類があげられ、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類があげられる。

【0123】使用される酸としては、p-トルエンスルホン酸などがあげられる。

【0124】反応温度は化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40℃であり、好適には10～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0125】反応終了後、たとえば、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第C12工程) 環化

本工程は、化合物(XII)から化合物(XIII)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(XI)をトリフェニルホスフィン及びアソジカルボン酸ジエチルで処理して化合物(XIII)を得る方法である。

【0126】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類があげられ、好適には、

テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類があげられる。

【0127】反応温度は化合物、溶剤等により変化するが、通常0～40℃であり、好適には10～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～10時間である。

【0128】反応終了後、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水洗いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第C13工程) 脱保護

本工程は、化合物(XIII)から化合物(XIV)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(XIII)を触媒の存在下、水素で処理して化合物(XIV)を得る方法である。

【0129】使用される触媒としては、たとえば、10%パラジウム-炭素、5%パラジウム-炭素、塩化パラジウム、パラジウム黒、酸化白金などがあげられる。

【0130】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；酢酸、ギ酸のような低級カルボン酸類があげられ、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類または酢酸、ギ酸のような低級カルボン酸類あるいはそれらの混合溶剤があげられる。

【0131】反応温度は化合物、触媒、溶剤等により変化するが、通常0～60℃であり、好適には10～40℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常1～24時間であり、好適には1～10時間である。

【0132】反応終了後、触媒をろ過して除いた後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第C14工程) 酸化

本工程は、化合物(XIV)から化合物(I'c)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(XIV)を、たとえば、スワーン酸化によりアルデヒドとした後、第2の酸化剤で処理して化合物(I'c)を得る方法である。

【0133】第2段の酸化剤としては、亜塩素酸ナトリ

ウムなどがあげられ、所望により、リン酸二水素ナトリウム及び2-メチル-2-ブテンを加えることができる。

【0134】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、第1段の酸化では、ヘキサン、ヘブタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、第2段の酸化では、<sup>10</sup>t-ブチルアルコールなどがあげられる。

【0135】反応温度は化合物、溶剤等により変化するが、第1段の酸化、第2段の酸化とも、通常0～40℃であり、好適には10～30℃であり、反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、第1段の酸化、第2段の酸化とも、通常1～24時間であり、好適には1～5時間である。

【0136】反応終了後、第1段の酸化、第2段の酸化とも、たとえば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水継いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第C15工程) ヒドロキサム酸化

本工程は、光学活性な化合物を得る為に、化合物(I'c)から化合物(Ic)を製造する工程である。具体的には、不活性溶剤中、化合物(I'c)を活性化した後、<sup>20</sup>50%ヒドロキシルアミン水溶液で処理するか、あるいは保護されたヒドロキシルアミンで処理してその後脱保護することにより、化合物(Ic)を得る方法である。(I'c)を第A5工程と同様の方法で処理することにより、(Ic)を得ることができる。

【0137】また、本発明の化合物を含有する医薬組成物は、マトリックスメタロプロティナーゼを阻害することにより改善される疾患に用いることができる。そのような疾患として、各種癌細胞の転移浸潤または増殖、変形性関節炎、リウマチ様関節炎、歯周疾患、角膜潰瘍、骨粗鬆症等の骨吸収疾患、多発位硬化症、ミエリン退化の治療、血管新生を伴う疾患、皮膚及び胃腸管の潰瘍形成、アテローム性動脈硬化症並びに腎炎等があげられる。

【0138】これらに対する予防及び治療薬として用いる場合、種々の形態で投与されうる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与または注射剤もしくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矫味剣、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造さ<sup>30</sup>50

れる。

【0139】その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、たとえば、経口投与の場合、1回当り、下限として0.5mg、上限として3000mgを、静脈内投与の場合には、1回当り、下限として0.1mg、上限として1000mgを、1日当り1～数回を症状に応じて投与することが望ましい。

#### 【0140】

【実施例】以下に、本発明を実施例により、さらに具体的に説明する。

#### 【0141】

##### 【実施例1】2-デカンスルホニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号22）の合成

2-デカンスルホニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 メチルエステル1.92g の25% 含水テトラヒドロフラン(24ml) 溶液を氷冷し水酸化リチウム-水和物 256mgを加え、1.5時間攪拌した。室温へ昇温し、更に2時間攪拌した後、水酸化リチウム-水和物 20mgを加え2時間攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣をジクロロメタン(50ml) に溶解し、氷冷、窒素雰囲気下、1,1'-カルボニルジイミダゾール1.07gを加え3.5時間攪拌し、酸イミダゾリド溶液を調製した。50% ヒドロキシルアミン水溶液4.5mlを含むテトラヒドロフラン(25ml) - tert-ブチルアルコール(13ml) 混合溶液を氷冷し、先に調製した酸イミダゾリド溶液を滴下し5分後室温へ昇温した。更に2.5時間攪拌した後、反応液を0.5N 塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 30:1 ~ 15:1) にて精製した。得られた白色固体を更にヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより目的化合物1.26g (収率65%) を白色粉末として得た。

mp. 98-100°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz), 1.15-1.50 (14 H, m), 1.60-1.90 (3 H, m), 2.15-2.30 (2 H, m), 2.54 (1H, br. d, J = 12.1 Hz), 3.20-3.40 (2 H, m), 4.86 (1 H, br. d, J = 3.3 Hz), 7.10 (1 H, br. s)

#### 【0142】

##### 【実施例2】2-(3-フェニルプロパンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号25）の合成

2-(3-フェニルプロパンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原

料に用い、実施例1と同様の方法により合成し、無色非結晶性固体として目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.73 (1 H, m), 1.95-2.28 (4 H, m), 2.50 (1 H, m), 2.76 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.20-3.38 (2 H, m), 4.83 (1 H, m), 7.07 (1 H, br. s), 7.10-7.35 (5 H, m), 7.47 (1 H, br.), 9.23 (1 H, br. s)

#### 【0143】

【実施例3】2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号75）の合成

2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル550mgのテトラヒドロフラン(8.0m l)溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液4.0mlを加え2時間攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷、窒素雰囲気下、1,1'-カルボニルジイミダゾール202mgを加えた。10分後室温に昇温し、2時間攪拌することにより酸イミダゾリド溶液を調製した。50%ヒドロキシルアミン水溶液2.0mlを含むテトラヒドロフラン(10ml)-tert-ブチルアルコール(6.0ml)混合溶液を氷冷し、先に調製した酸イミダゾリド溶液を20分かけて滴下し、15分後室温へ昇温した。更に4.5時間攪拌した後、反応液を1N塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより目的化合物270mg（収率50%）を白色粉末として得た。

mp : 148-150 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.86-2.15 (4 H, m), 1.88 (3 H, s), 3.04 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 3.45 (1 H, d dd, J = 7.0, 9.1, 13.6 Hz), 3.62 (1 H, ddd, J = 7.0, 9.7, 13.6 Hz), 3.79 (3 H, s), 4.54 (1 H, m), 7.01 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (2 H, d, J = 8.7 Hz)

z)

#### 【0144】

【実施例4】2-デカンスルホニル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号139）の合成

2-デカンスルホニル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 25:1）にかけ、次いでヘキサン-酢酸エチルより再

沈殿にて精製して、白色粉末の目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.15-1.50 (12 H, m), 1.36-1.50 (2 H, m), 1.60-1.95 (3 H, m), 2.51 (1 H, ddd, J = 6.4, 12.8, 18.1 Hz), 2.72 (1 H, dd, J = 6.4, 13.4 Hz), 2.79 (1 H, dd, J = 4.8, 18.1 Hz), 3.36 (1 H, ddd, J = 5.4, 10.4, 14.2 Hz), 3.46 (1 H, ddd, J = 5.5, 10.3, 14.2 Hz), 4.91 (1 H, br. d, J = 4.2 Hz), 7.30-7.45 (3 H, m), 7.73 (2 H, m), 9.30 (1 H, br.)

#### 【0145】

【実施例5】2-[3-フェニルプロパンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号142）の合成

2-[3-フェニルプロパンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 40:1～25:1）にて精製して、無色非結晶性固体である目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (1 H, m), 2.01-2.38 (2 H, m), 2.49 (1 H, m), 2.60-2.80 (2 H, m, overlapped with δ 2.77), 2.77 (2 H, t, J = 7.1 Hz), 3.30-3.50 (2 H, m), 4.88 (1 H, br. d, J = 4.9 Hz), 7.10-7.30 (6 H, m), 7.32-7.45 (3 H, m), 7.64 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 9.26 (1 H, br.)

#### 【0146】

【実施例6】2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号147）の合成

2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 40:1）にて精製して、淡黄色非結晶性固体である目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (1 H, m), 2.05 (1 H, m), 2.17 (1 H, m), 2.49 (1 H, ddd, J = 6.1, 12.5, 18.0 Hz), 2.62-2.83 (4 H, m), 3.27-3.49 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.89 (1 H, br. d, J = 4.2 Hz), 6.80 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.45 (3 H, m), 7.63 (2 H, m), 9.27 (1 H, br.)

#### 【0147】

【実施例7】2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号150）の合成

2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法に

10

20

30

40

50

より合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1～25:1)にて精製し、白色固体で目的化合物を得た。

mp : 170-173 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05 (1 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.38 (1 H, m), 2.79 (1 H, m), 3.05-3.23 (2 H, m), 3.61 (1 H, ddd, J = 6.8, 9.1, 14.3 Hz), 3.78 (1 H, ddd, J = 7.0, 9.6, 14.3 Hz), 4.70 (1 H, br. d, J = 3.1 Hz), 7.30-7.54 (8 H, m), 7.58 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (2 H, d, J = 7.7 Hz), 7.76 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 9.04 (1 H, m), 10.85 (1 H, d, J = 1.2 Hz)

#### 【0148】

【実施例8】2-[2-(4-メトキシフェニルエチル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号13)の合成

2-[2-(4-メトキシフェニルエチル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル112mgの1,4-ジオキサン(2.5ml)溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加え、2時間搅拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣をジクロロメタン(2.5ml)-1,4-ジオキサン(0.5ml)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、室温にて1,1'-カルボニルジイミダゾール70mgを加え1.5時間搅拌し酸イミダゾリド溶液を調製した。50%ヒドロキシルアミン水溶液0.5mlを含むテトラヒドロフラン(1.5ml)-tert-ブチルアルコール(0.7ml)混合溶液を氷冷し、先に調製した酸イミダゾリド溶液を3分かけて滴下し、5分後室温へ昇温した。更に2.5時間搅拌した後、反応液を1N 塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 30:1～20:1)にて精製した。得られた固体を更にヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより目的化合物 254mg(収率34%)を白色粉末として得た。

mp : 136-139°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.90 (1 H, s), 1.95-2.12 (2 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.97-3.13 (2 H, m), 3.48 (1 H, m), 3.62 (1 H, m), 3.79 (3 H, s), 4.61 (1 H, br. d, J = 4.2 Hz), 6.93-7.04 (3 H, m), 7.31 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 9.00 (1 H, m), 10.76 (1 H, d, J = 1.0 Hz)

#### 【0149】

【実施例9】2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号33)の合成

ル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号33)の合成

2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル736mgのテトラヒドロフラン(11.5ml)溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液5.7mlを加え3時間搅拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣をジクロロメタン(12ml)-1,4-ジオキサン(12ml)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、1,1'-カルボニルジイミダゾール70mgを加え室温にて2.0時間搅拌し酸イミダゾリド溶液を調製した。50%ヒドロキシルアミン水溶液3.0mlを含むテトラヒドロフラン(19ml)-tert-ブチルアルコール(4.5ml)混合溶液を氷冷し、先に調製した酸イミダゾリド溶液を7分かけて滴下し10分後室温へ昇温した。更に2.5時間搅拌した後、反応液を1N 塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 30:1～20:1)にて精製した。得られた固体を更にヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより目的化合物 254mg(収率34%)を白色粉末として得た。

mp : 148-149 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.90 (1 H, m), 1.97-2.11 (2 H, m), 2.18 (1 H, m), 3.00-3.13 (2 H, m), 3.50 (1 H, m), 3.69 (1 H, m), 4.62 (1 H, br. d, J = 3.8 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 3.8 Hz), 7.32-7.40 (1 H, m, overlapped with δ 7.36), 7.36 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 9.00 (1 H, m), 10.76 (1 H, d, J = 1.0 Hz)

#### 【0150】

【実施例10】2-[2-(4-フェニルエチル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号12)の合成

2-[2-(4-フェニルエチル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い実施例9と同様の方法により合成し、白色粉末で目的化合物を得た。

mp : 143-144°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.90 (3 H, s), 1.95-2.12 (2 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.95-3.13 (2 H, m), 3.50 (1 H, m), 3.62 (1 H, m), 4.61 (1 H, br. d, J = 4.2 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 3.7 Hz), 7.34 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.41-7.44 (3 H, m), 7.50 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2 H, m), 9.01 (1 H, m), 10.77 (1 H, d,

$J = 2.2 \text{ Hz}$

### 【0151】

【実施例11】2-デカンスルホニル-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号100)の合成  
2-デカンスルホニル-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ベンジルオキシアミド(参考例10副付加体より誘導)91.0mgのメタノール(4.0ml)溶液に5%パラジウム-アルミニナ20mgを加え、水素雰囲気下、4時間搅拌した。窒素置换後、5%パラジウム-アルミニナ15mgを追加し、水素雰囲気下、更に5.5時間搅拌した。触媒を滤别後、滤液を减压浓缩し得られる反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:4)にて精製することにより目的化合物63.1mg(收率84%)を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3 H, t, J = 6.7 Hz), 1.15-1.50 (14 H, m), 1.65-1.80 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.36 (1 H, br. dd, J = 4.3, 17.6 Hz), 2.98-3.23 (2 H, m), 3.26-3.48 (2 H, m), 4.63 (1 H, br. s), 6.67 (1 H, br.), 7.20-7.48 (5 H, m), 8.30 (1 H, br.)

### 【0152】

【実施例12】2-デカンスルホニル-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号100)の合成  
6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩(参考例10主付加体より誘導)とデカンスルホニリクロリドを出発原料に用い参考例18、引き続き参考例24と同様の方法により合成し、スルホンアミド体を得た。このスルホンアミド体を出発原料に用い実施例11と同様の方法により合成し、白色固体で目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.00-1.48 (15 H, m), 1.60 (1 H, br. s), 2.17 (3 H, s), 2.42 (1 H, d, J = 19.2 Hz), 2.51-2.66 (2 H, m), 2.80 (1 H, m), 4.03 (1 H, br. d, J = 7.2 Hz), 4.82 (1 H, t, J = 2.1 Hz), 7.14 (2 H, d, J = 7.4 Hz), 7.25-7.38 (3 H, m), 9.44 (1 H, br.)

### 【0153】

【実施例13】2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号113)の合成

2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(参考例10副付加体より誘導)958mgのテトラヒドロフラン(11.5ml)-1,4-ジオキサン(10ml)の混合溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液5.7mlを加え2.5時間搅拌した。反応液を40°Cに昇温し2時間搅拌の後、0.5N水酸化ナトリウム水溶液5.0mlを追

加した。更に40°Cにて7.5時間搅拌の後、反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、饱和食塩水にて順次洗净の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減压留去後、得られた残渣をジクロロメタン(10ml)に溶解し、窒素雰囲気下、1,1'-カルボニルジイミダゾール397mgを加え室温にて1.5時間搅拌し、酸イミダゾリド溶液を调製した。50%ヒドロキシルアミン水溶液3.0mlを含むテトラヒドロフラン(19ml)-tert-ブチルアルコール(4.5ml)混合溶液を冰冷し、先に调製した酸イミダゾリド溶液を30分かけて滴下し、10分后室温へ昇温した。更に一晩搅拌した后、反応液を1N塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、饱和食塩水にて順次洗净の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。减压浓缩後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50:1～30:1)にて精製した。得られた固体を更にヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより、目的化合物139mg(收率15%)を白色粉末として得た。なおこの際2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸501mg(收率53%)を回収した。

mp : 176-178°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.98 (3 H, s), 2.30 (1 H, dd, J = 5.0, 17.7 Hz), 2.90 (1 H, dd, J = 13.0, 17.7 Hz), 2.97-3.15 (2 H, m), 3.20-3.41 (2 H, m), 3.55 (1 H, m), 4.45 (1 H, d, J = 4.9 Hz), 7.25-7.35 (5 H, m), 7.38 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.85 (1 H, s), 10.50 (1 H, s)

### 【0154】

【実施例14】2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号113)の合成

2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウムと6-メチル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩を出発原料に用い、参考例20と同様の方法により合成しスルホンアミド体を得た。このスルホンアミド体を出発原料に用い実施例13と同様の方法により合成し、淡黄色粉末として目的化合物を得た。

mp : 180-182°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03 (3 H, s), 2.37 (1 H, d, J = 18.7 Hz), 2.54 (1 H, dd, J = 7.0, 18.7 Hz), 2.72-2.93 (2 H, m), 3.23-3.44 (2 H, m), 3.48 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 4.55 (1 H, s), 7.15-7.30 (5 H, m), 7.33 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 9.11 (1 H, s), 11.04 (1 H, s)

## 【0155】

【実施例15】2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号114)の合成

2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(参考例10副付加体より誘導)860mgのテトラヒドロフラン(13ml)-1,4-ジオキサン(4.0ml)の混合溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液6.8mlを加え40°Cにて一晩攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣をジクロロメタン(15ml)に溶解し、窒素雰囲気下、オキザリルクロリド160ml、N,N-ジメチルホルムアミド40mlを加え室温にて1.5時間攪拌し、酸クロリド溶液を調製した。50%ヒドロキシリアルミニ水溶液2.5mlを含むテトラヒドロフラン(8.0ml)-tert-ブチルアルコール(5.0ml)混合溶液を氷冷し、先に調製した酸クロリド溶液を35分かけて滴下し2.5時間攪拌した。反応液を1N塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿して、目的化合物を白色粉末で得た。

mp: 130-131°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.98(3H, s), 2.30(1H, dd, J=4.9, 17.6Hz), 2.89(1H, dd, J=13.0, 17.6Hz), 2.96-3.12(2H, m), 3.22-3.38(2H, m), 3.53(1H, m), 3.79(3H, s), 4.45(1H, d, J=5.0Hz), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.23-7.39(7H, m), 7.52-7.60(4H, m), 8.85(1H, br.), 10.05(1H, s)

## 【0156】

【実施例16】2-[2-(4-フェノキシフェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号5)の合成

2-[2-(4-フェノキシフェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより、目的化合物を白色粉末で得た。

mp: 134-136°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CD<sub>3</sub>OD) d 1.93(1H, m), 2.15(1H,

50) 2.20-2.26(2H, m), 3.05-3.13(2H, m), 3.50(1H, m), 3.62(1H, m), 4.72(1H, m), 6.90-6.96(4H, m), 7.01(1H, br. s), 7.09(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(2H, d, J=8.5Hz), 7.33(2H, t, J=8.0Hz)

## 【0157】

【実施例17】2-[2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号9)の合成

2-[2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿して、目的化合物を白色粉末で得た。

mp: 131-133°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CD<sub>3</sub>OD) d 1.93(1H, m), 2.14(1H, m), 2.20-2.28(2H, m), 3.05-3.16(2H, m), 3.51(1H, m), 3.64(1H, m), 4.72(1H, m), 6.86-7.01(5H, m), 7.08(1H, m), 7.29-7.31(3H, m)

## 【0158】

【実施例18】2-[2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号35)の合成

2-[2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1)にて精製し、ヘキサン:酢酸エチルで再沈殿することにより、目的化合物を白色粉末で得た。

mp: 152-153°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) d 1.90(1H, m), 2.15(1H, m), 2.21-2.28(2H, m), 3.11-3.19(2H, m), 3.54(1H, m), 3.67(1H, m), 4.72(1H, m), 7.01(1H, br. s), 7.35(2H, d, J=8.1Hz), 7.42(2H, d, J=8.5Hz), 7.55(2H, d, J=8.1Hz), 7.58(2H, d, J=8.5Hz)

## 【0159】

【実施例19】2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号36)の合成

2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル550mgのテトラヒドロフラン(10ml)溶液に

0.5N水酸化ナトリウム水溶液7.9mlを加え一晩攪拌し

た。反応液を1N 塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣をジクロロメタン（10ml）に溶解し、-78°Cに冷却した。窒素雰囲気下、オキザリルクロリド120ml、N,N-ジメチルホルムアミド20mlを加えた後、直ちに室温に昇温し1時間攪拌することにより酸クロリド溶液を調製した。50% ヒドロキシルアミン水溶液810mlを含むテトラヒドロフラン（10ml）-tert-ブチルアルコール（5.0ml）混合溶液を氷冷し、先に調製した酸クロリド溶液を10分かけて滴下し5分後室温へ昇温した。更に3時間攪拌した後、反応液を1N 塩酸へ注ぎ酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=20:1）にて精製し目的物305mg（収率55%）を白色固体として得た。さらにこれをヘキサン-酢酸エチルより再沈殿させることにより、目的化合物を白色粉末で得た。

mp : 143-145 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 2.20-2.25 (2 H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.51 (1 H, m), 3.67 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 4.71 (1 H, m), 6.98 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1 H, br. s), 7.30 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2 H, d, J = 8.7 Hz)

#### 【0160】

【実施例20】2-[2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号8）の合成

2-[2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い実施例19と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=15:1）にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより目的化合物を白色粉末で得た。

mp : 144-145 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) δ 1.93 (1 H, m), 2.16 (1 H, m), 2.21-2.28 (2 H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.50 (1 H, m), 3.63 (1 H, m), 4.72 (1 H, m), 6.94 (2 H, d, J = 9.1 Hz), 6.94 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1 H, br. s), 7.27 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2 H, t, J = 9.1 Hz).

#### 【0161】

【実施例21】(3R)-2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸（例示化合物番号483）の合成  
(4R)-4-ベンジル-3-[(3R)-2-[2-(4'-クロロビフェニル-

4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボニル]-2-オキサゾリジノン1.92gの25% 含水テトラヒドロフラン（50ml）溶液を氷冷し、31%過酸化水素水1.64ml、1M水酸化リチウム-水和物水溶液6.8mlを加え氷冷下2時間攪拌した。更に1M水酸化リチウム-水和物水溶液0.68mlを加え40分攪拌した。反応液に1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液18mlを加え反応を終了し、減圧下テトラヒドロフランを留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へ注ぎジクロロメタン（2回）で洗浄した。水層に濃塩酸を加えpH 1-2 とし酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=20:1）にて精製した。得られた固体を更にヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより目的化合物1.02g（収率73%）を無色結晶として得た。

mp : 173-174 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.20 (3 H, m), 1.97 (3 H, s), 2.41 (1 H, m), 3.15-3.30 (2 H, m), 3.56 (1 H, ddd, J = 6.0, 10.3, 13.9 Hz), 3.79 (1 H, ddd, J = 6.7, 10.4, 13.9 Hz), 5.00 (1 H, m), 7.29 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (2 H, d, J = 8.1 Hz)  
比旋光度 [α]<sup>25</sup>D = +26.1° (C = 0.56, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0162】

【実施例22】(3R)-2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号464）の合成

(3R)-2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸964mgをジクロロメタン（12ml）に溶解し、氷冷した。窒素雰囲気下、オキザリルクロリド250ml、N,N-ジメチルホルムアミド50mlを加えた後、氷冷下1.5時間攪拌し酸クロリド溶液を調製した。50%ヒドロキシルアミン水溶液4.0mlを含むテトラヒドロフラン（8.0ml）-tert-ブチルアルコール（5.0ml）混合溶液を氷冷し、先に調製した酸クロリド溶液を20分かけて滴下し、2時間攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=20:1～15:1）にて精製した。得られた固体を更にヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより、目的化合物887mg（収率89%）を白色粉末として得た。

mp : 133-135 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.82-2.20 (4 H, m), 1.88 (3 H, s), 3.00-3.15 (2 H, m), 3.46 (1 H, ddd, J =

6.8, 9.3, 13.9 Hz), 3.63 (1 H, ddd, J = 6.9, 9.8, 13.9 Hz), 4.54 (1 H, br. d, J = 4.8 Hz), 7.37 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.99 (1 H, br.), 10.73 (1 H, s)

比旋光度  $[\alpha]^{25}_{D} = +55.6^{\circ}$  (C = 0.68, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0163】

【実施例23】2-デカンスルホニル-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号61)の合成

2-デカンスルホニル-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1~10:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿させ、淡橙色粉末の目的化合物を得た。

mp : 119-121 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz), 1.26-1.30 (12 H, m), 1.38-1.45 (2 H, m), 1.62-1.85 (3 H, m), 2.00 (3 H, s), 2.15-2.16 (2 H, m), 2.54 (1 H, m), 3.23-3.36 (2 H, m), 4.80 (1 H, d, J = 3.2 Hz)

#### 【0164】

【実施例24】2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号69)の合成

2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1)にて精製し、それをヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより、白色粉末の目的化合物を得た。

mp : 176-178 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.83-2.14 (6 H, m), 1.85 (3 H, s), 2.62 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.13 (1 H, d dd, J = 6.1, 9.3, 14.1 Hz), 3.27 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 4.50 (1 H, m), 6.86 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 8.93 (1 H, d, J = 1.0 Hz)

#### 【0165】

【実施例25】2-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号70)の合成

2-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1)、次いでヘキサン-酢酸エチルより再沈殿にて精製し、次いでヘキサン-酢酸エチルより再沈殿にて精製して目的化合物を白色粉末で得た。

mp : 165-168 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.83-2.25 (6 H, m), 1.84 (3 H, s), 2.61 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 3.10-3.48 (2 H, m), 4.49 (1 H, d, J = 6.2 Hz), 5.07 (2 H, s), 6.93 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.45 (5 H, m), 8.93 (1 H, m), 10.7 (1 H, br. s)

#### 【0166】

【実施例26】2-(ビフェニル-4-イル)メタンスルホニル-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号71)の合成

2-(ビフェニル-4-イル)メタンスルホニル-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿することにより淡桃色粉末の目的化合物を得た。

mp : 165-168 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.68-2.23 (4 H, m), 1.93 (3 H, s), 4.34 (1 H, d, J = 3.7 Hz), 4.50 (1 H, d, J = 13.7 Hz), 4.68 (1 H, d, J = 13.7 Hz), 7.37 (1 H, m), 7.42 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 7.67-7.69 (4 H, m)

#### 【0167】

【実施例27】2-[3-(ビフェニル-4-イル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド(例示化合物番号73)の合成

2-[3-(ビフェニル-4-イル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6:1~1:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルで再沈殿することにより、淡橙色の粉末の目的化合物を得た。

mp : 152-155 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.84-2.27 (6 H, m), 1.85 (3 H, s), 2.72-2.77 (2 H, m), 3.20 (1 H, m), 3.35 (1 H, m), 4.52 (1 H, dd, J = 1.6, 4.5 Hz), 7.30-7.37 (3 H, m), 7.46 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 8.96 (1 H, s), 10.7 (1 H, s)

#### 【0168】

【実施例28】2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホ

ニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド (例示化合物番号72) の合成

2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルにより再沈殿することにより、白色粉末である目的化合物を得た。

mp : 155-157 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.82-2.19 (3 H, m), 1.99 (3 H, s), 2.46 (1 H, m), 3.07-3.23 (2 H, m), 3.56-3.73 (2 H, m), 4.76 (1 H, d, J = 3.5 Hz), 7.21-7.29 (3 H, m), 7.33-7.37 (2 H, m), 7.42-7.46 (2 H, m), 7.53-7.57 (2 H, m)

【0169】

【実施例 29】2-[2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド (例示化合物番号66) の合成

2-[2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 20:1)にて精製し、ヘキサン-酢酸エチルにより再沈殿させることにより、目的化合物を淡桃色粉末で得た。

mp : 140-143 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 1.98-2.17 (4 H, m), 1.99 (3 H, s), 3.01-3.16 (2 H, m), 3.49-3.65 (2 H, m), 4.75 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1 H, br.), 9.26 (1 H, b.r.)

【0170】

【実施例 30】2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド (例示化合物番号74) の合成

2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い、実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1)、次いでヘキサン-酢酸エチルより再沈殿にて精製し、白色粉末で目的化合物を得た。

mp : 162-163 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.84-2.26 (4 H, m), 1.88 (3 H, s), 3.05-3.11 (2 H, m), 3.46 (1 H, ddd, J = 6.8, 9.4, 14.0 Hz), 3.63 (1 H, ddd, J = 6.9, 9.6,

14.0 Hz), 4.54 (1 H, br. d, J = 4.7 Hz), 7.37 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.96 (1 H, m), 10.7 (1 H, d, J = 1.1 Hz)

【0171】

【実施例 31】2-[2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド (例示化合物番号76) の合成

10 2-[2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い実施例3と同様の方法により合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール = 40:1)、次いでヘキサン-酢酸エチルより再沈殿にて精製し、淡桃色粉末の目的化合物を得た。

mp : 136-138 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.84-2.17 (4 H, m), 1.88 (3 H, s), 3.05 (2 H, m), 3.46 (1 H, ddd, J = 6.9, 9.2, 14.7 Hz), 3.57 (1 H, m), 4.54 (1 H, br. d, J = 4.5 Hz), 7.28 (2 H, t, J = 8.8 Hz), 7.35 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 8.98 (1 H, br. d, J = 4.5 Hz), 1.074 (1 H, s)

【0172】

【実施例 32】6-メチル-2-[2-(4-(2-ビリジル)フェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド (例示化合物番号77) の合成

30 6-メチル-2-[2-[4-(2-ビリジル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを出発原料に用い合成した。ヘキサン-酢酸エチルより再沈殿にて精製し、目的化合物の暗橙色粉末を得た。

mp : 109-111 °C

IR (KBr pellet, cm<sup>-1</sup>) : 3269, 3006, 2942, 1670, 1156

HRMS : m/z [M+H]<sup>+</sup> ; obs : 403.1425, calcd : 403.1440 (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S)

40 【0173】

【実施例 33】6-メチル-2-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 N-ヒドロキシアミド (例示化合物番号445) の合成

窒素雰囲気下、オキザリルクロリド940mlのジクロロメタン(35ml)溶液を-78°Cに冷却した。ジメチルスルホキシド1.12mlを滴下し15分攪拌の後、6-ヒドロキシメチル-1-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン1.13gのジクロロメタン(15ml)溶液を加え-78°Cにて75分攪拌した。トリエチルアミン6.50mlを加え室温に昇温し20分攪拌した。反応液を飽

和塩化アンモニウム水溶液へ注ぎジクロロメタンにて抽出（2回）した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 ~ 3:1）にて精製することにより、対応するアルデヒド1.12gを無色油状物質として得た。得られた無色油状物質をtert-ブチルアルコール（30ml）に溶解しリン酸二水素ナトリウム95.7mgの水溶液（8.0ml）、2-メチル-2-ブテン1.0ml、亜塩素酸ナトリウム95.7mgを順次加え30分攪拌した。反応液を氷冷後、1N 塩酸へ注ぎジクロロメタンにて抽出（2回）した。得られた有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液（分配後1N 塩酸にてpH3とした）、水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去することにより対応するカルボン酸1.04gを得た。得られたカルボン酸をジクロロメタン（35ml）に溶解し氷冷した。窒素雰囲気下、オキザリルクロリド260ml、N,N-ジメチルホルムアミド30mlを加え5分後室温に昇温し、2.5時間攪拌することにより酸クロリド溶液を調製した。50% ヒドロキシルアミン水溶液2.70mlを含むテトラヒドロフラン（9.0ml）- tert-ブチルアルコール（4.6ml）混合溶液を氷冷し、先に調製した酸クロリド溶液を50分かけて滴下した。更に2時間攪拌した後、反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液-酢酸エチルに注ぎ分配した。有機層に水を加えた後有機溶媒を減圧留去後、得られる固体を濾別し、水、エーテル、ヘキサン-酢酸エチル（3:1）にて順次洗浄した。得られた白色固体を水-1,4-ジオキサンより再沈殿することにより目的化合物582mg（収率48%）を白色粉末として得た。

mp : 184-185°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.61 (1 H, m), 1.81 (3 H, s), 1.87-2.10 (3 H, m), 4.51 (1 H, br. d, J = 3.8 Hz), 7.07 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.78 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 8.92 (1 H, s), 10.70 (1 H, s)

【0174】

【実施例3 4】2-(ビフェニル-4-イル)スルホニル-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ヒドロキシアミド（例示化合物番号446）の合成

6-ヒドロキシメチル-1-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジンを出発原料に用い実施例3 2と同様の方法により合成した。

mp : 169-171°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.69 (1 H, m), 1.83 (3 H, s), 1.90-2.12 (3 H, m), 4.58 (1 H, br. d, J = 4.0 Hz), 7.45 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.52 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.75 (2 H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (4 H, s), 8.96 (1 H, s), 10.74 (1 H, s)

【0175】

### 【参考例1】粗3-(4-メトキシ)フェニルプロパンスルホン酸ナトリウム

1-ブロモ-3-(4-メトキシ)フェニルプロパン 17.62g と亜硫酸ナトリウム 11.15g を水(120ml) -アセトニトリル(30ml) の混合溶媒に加え85°Cに加温し7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体を減圧下乾燥することにより29.00g の白色粉末を得た。本白色粉末は、不純物として臭化ナトリウムを含むがそのまま次の反応に用いた。

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 2.05 (2 H, m), 2.72 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 2.89 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 6.98 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2 H, d, J = 8.6 Hz)

以下の化合物は、同様の方法により対応する臭化物より合成した。

### 粗3-フェニルプロパンスルホン酸ナトリウム

FAB Mass m/z [M+H]<sup>+</sup> ; obs : 223 (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>SO<sub>3</sub>Na)

### 粗2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホン酸ナトリウム

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz D<sub>2</sub>O) d 3.02 (2 H, m), 3.17 (2 H, m), 6.90 (1 H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 6.97-7.03 (3 H, m), 7.11 (1 H, dd, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.27-7.35 (3 H, m)

### 粗2-(4-クロロフェニル)エタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 2.66 (2 H, m), 2.86 (2 H, m), 7.24 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 8.5 Hz)

### 粗2-[4-(2-ピリジル)フェニル]エタンスルホン酸ナトリウム

30 【0176】

### 【参考例2】2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウム

4-(2-ブロモエチル)ビフェニル17.73g と亜硫酸ナトリウム 9.85g を水(120ml) -アセトニトリル(60ml) の混合溶媒に加えた後、加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を氷冷の後、沈殿を濾取り冷水、ヘキサン-酢酸エチル（3:1）で順次洗浄した。更に減圧下、乾燥することにより17.89g（収率 93%）の無色結晶を得た。

40 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 2.70 (2 H, m), 2.92 (2 H, m), 7.30 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.45 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2 H, d, J = 7.4 Hz)

以下の化合物は、参考例2と同様の方法により対応する臭化物より合成した。

### 3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) d 1.80 (2 H, m), 2.36 (2 H, m), 2.55 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 5.06 (2 H, s), 6.91 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (2 H, d, J = 8.5 Hz),

50 8.19 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 7.38 (2 H, t, J = 7.2

Hz), 7.43 (2 H, d, J = 7.2 Hz)

3-(ビフェニル-4-イル)プロパンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.88 (2 H, m), 2.42 (2 H, m), 2.68 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.28 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1 H, t, J = 7.5 Hz), 7.45 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2 H, d, J = 7.5 Hz)

2-(4-フェノキシフェニル)エタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.67 (2 H, m), 2.86 (2 H, m), 6.91 (2 H, d, J = 7.4 Hz), 6.98 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.22 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (2 H, t, J = 7.4 Hz)

2-(4-プロモフェニル)エタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.64 (2 H, m), 2.84 (2 H, m), 7.18 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2 H, d, J = 8.4 Hz)

2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.67-2.71 (2 H, m), 2.89-2.93 (2 H, m), 3.34 (3 H, s), 7.25-7.38 (4 H, m), 20 7.54 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (2 H, m)

2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz D<sub>2</sub>O) δ 3.01-3.21 (4 H, m), 7.01 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.02 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2 H, t, J = 8.4 Hz), 7.38 (2 H, d, J = 8.9 Hz)

【0177】

【参考例3】2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウム

4-(2-プロモエチル)-4'-クロロビフェニル14.69gと亜硫酸ナトリウム7.22gを水(90ml) -アセトニトリル(45ml) -1,4-ジオキサン(35ml)の混合溶媒に加えた後、加熱還流下、20時間攪拌した。反応液を氷冷の後、沈殿を濾取し冷水、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で順次洗浄した。更に減圧下、乾燥することにより目的物13.99g(収率88%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.70 (2 H, m), 2.94 (2 H, m), 7.31 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (2 H, d, J = 8.6 Hz)

以下の化合物は、参考例3と同様の方法により、対応する臭化物より合成した。

2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.69 (2 H, m), 2.90 (2 H, m), 3.79 (3 H, s), 7.01 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.7 Hz)

(ビフェニル-4-イル)メタンスルホン酸ナトリウム

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.74 (2 H, s), 7.34 (1

50 H, dt, J = 1.5, 7.7 Hz), 7.38 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2 H, dd, J = 1.5, 7.7 Hz)

【0178】

【参考例4】2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシベンタン酸メチルエステルの合成

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(6.0ml)にDMPU 1.20ml、リチウムヘキサメチルジシラジド(1.0M テトラヒドロフラン溶液)5.20mlを加え、-78°Cに冷却した。次いで5,5-ジメトキシベンタン酸メチルエステル1.00gのテトラヒドロフラン溶液(6.0ml)を滴下し、-78°Cにて70分間攪拌した。更に、1-1'-ジアゾカルボン酸-tert-ブチルエステル1.25gのテトラヒドロフラン(6.0ml)溶液を滴下し、-78°Cにて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水(2回)、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1 ~ 2:1にて精製し目的物1.174g(収率59%)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (18 H, s), 1.65-2.15 (4 H, m), 3.31 (6 H, s), 3.72 (3 H, s), 4.35 (1 H, br. s), 4.60 and 4.83 (each br. total 1 H), 6.19 and 6.43 (each br. total 1 H)

【0179】

【参考例5】2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩の合成

参考例4で得られた、2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシベンタン酸メチルエステル1.035gのジクロロメタン(400ml)溶液にトリフルオロ酢酸20.0mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液にトルエン(100ml)を加え減圧濃縮した。更にトルエン(150ml)共沸を2回行い、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=35:1 ~ 20:1にて精製し目的物5.66g(収率87%)を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.37 (2 H, m), 2.38-2.57 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 4.05 (1 H, m), 7.15 (1 H, br. s), 10.01 (br.)

【0180】

【参考例6】5,5-ジメトキシ-5-フェニルベンタン酸メチルエステルの合成

5-オキソ-5-フェニルベンタン酸メチルエステル11.67gのメタノール(50ml)溶液にオルトギ酸メチル75ml、p-トルエンスルホン酸-水和物333mgを加えた後、加熱還流下、11時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順

次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:1～6:1にて精製し目的物13.08g（収率92%）を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (2 H, m), 1.92 (2 H, m), 2.16 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.16 (6 H, s), 3.61 (3 H, s), 7.20-7.50 (5 H, m)

#### 【0181】

【参考例7】2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)

#### ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシ-5-フェニルベンタン酸メチルエステルの合成

5,5-ジメトキシ-5-フェニルベンタン酸メチルエステル12.08gを出発原料に用い、参考例4と同様の方法により目的物15.00g（収率65%）を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.75 (2 H, m, overlapped with δ 1.43 ppm), 1.43 (18 H, s), 1.97 (1 H, m), 2.83 (1 H, m), 3.12 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 3.63 (3 H, s), 4.68 (1 H, m), 6.26 (1 H, m), 7.18-7.50 (5 H, m)

#### 【0182】

【参考例8】6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩の合成

参考例7で得られた、2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシ-5-フェニルベンタン酸メチルエステル15.00gのジクロロメタン(200mL)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸25.0mlを加えた。5分後氷浴を外し、室温にて4.5時間攪拌した。反応液にトルエン(100mL)を加え減圧濃縮した。更にトルエン(150mL)共沸を2回行い、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより再沈殿し、目的物8.30g（収率80%）を淡桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30-2.43 (2 H, m), 2.78-2.92 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 4.10 (1 H, t, J=5.5 Hz), 7.40-7.48 (3 H, m), 7.61 (2 H, m), 7.80 (br.)

#### 【0183】

【参考例9】粗6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩の合成

5,5-ジメトキシヘキサン酸メチルエステル13.97gを出発原料に用い参考例4と同様の方法により白色固体15.11gを得た。得られた白色固体15.11gを更に、参考例5と同様の方法により目的物10.48gを茶色油状物質として得た。本化合物は、少量の不純物を含有していたがそのまま次の反応に用いた。

#### 【0184】

【参考例10】2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)]

#### ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシ-3-フェニルヘキサン酸メチルエステルの合成(主付加体並びに副付加体)

5,5-ジメトキシ-3-フェニルヘキサン酸メチルエステル1 5.25gを出発原料に用い参考例4と同様の方法により目的物である2種のジアステレオマーをそれぞれ主付加体11.75g（収率41%、変換率56%、吸湿性アモルファス状物質）、副付加体6.02g（収率21%、変換率28%、吸湿性アモルファス状物質）として得た。なお、この際、出発原料3.90gを回収した。

10 主付加体 (Rf = 0.40, ヘキサン:酢酸エチル=3:1)

IR (melted film) 3321, 1750, 1714, 1604 cm<sup>-1</sup>  
HRMS (FAB) (+ NaI) m/z [M+Na]<sup>+</sup>; obs : 519.2672, calcd : 519.2682 (C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Na)

副付加体 (Rf = 0.35, ヘキサン:酢酸エチル=3:1)  
IR (melted film) 3388, 3332, 1746, 1720, 1604 cm<sup>-1</sup>  
HRMS (FAB) (+ NaI) m/z [M+Na]<sup>+</sup>; obs : 519.2661, calcd : 519.2683 (C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Na)

#### 【0185】

【参考例11】4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩の合成

参考例10の副付加体である、2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシ-3-フェニルヘキサン酸メチルエステル6.00gを出発原料に用い、参考例8と同様の方法により目的物3.11g（収率70%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.22 (3 H, s), 2.84 (2 H, d, J=6.9 Hz), 3.57 (3 H, s), 3.65 (1 H, dt, J=4.1, 6.9 Hz), 4.15 (1 H, d, J=4.1 Hz), 7.15 (2 H, d, J=6.8 Hz), 7.25-7.38 (3 H, m), 8.85-9.55 (br.)

#### 【0186】

【参考例12】4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩の合成

参考例10の主付加体である、2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-5,5-ジメトキシ-3-フェニルヘキサン酸メチルエステル11.72gを出発原料に用い参考例8と同様の方法により目的物6.68g（収率82%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (3 H, s), 2.51 (1 H, dd, J=4.8, 19.8 Hz), 2.79 (1 H, dd, J=7.5, 19.8 Hz), 3.59 (1 H, dt, J=7.5, 4.8 Hz), 3.71 (3 H, s), 3.94 (1 H, d, J=4.8 Hz), 7.17 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.25-7.40 (3 H, m), 8.80-9.50 (br.)

#### 【0187】

【参考例13】(4R)-3-(5-ヘキセノイル)-4-ベンジル-2-オキサソリジノンの合成

窒素雰囲気下5-ヘキセン酸5.26gのジクロロメタン(200mL)溶液にオキザリルクロリド4.13mLとN,N-ジメチル

ホルムアミド0.10mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下(350mmHg)濃縮し、粗5-ヘキセン酸クロリドを調製した。

【0188】窒素雰囲気下、-78°Cに冷却した(4R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン7.70gのテトラヒドロフラン溶液(150ml)にn-ブチルリチウム(1.61Mテトラヒドロフラン溶液)30.0mlを滴下し、-78°Cにて25分攪拌した。次いで先に調製した粗5-ヘキセン酸クロリドのテトラヒドロフラン(40ml)溶液を15分間かけて滴下し、-78°Cにて2時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1～5:2)にて精製し目的物10.71g(収率90%)を無色油状物質として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(270MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70-1.90(2H, m), 2.05-2.25(2H, m), 2.77(1H, dd, J=9.6, 13.3Hz), 2.83-3.08(2H, m), 3.30(1H, dd, J=3.3, 13.3Hz), 4.11-4.27(2H, m), 4.68(1H, m), 5.01(1H, dd, J=1.6, 10.3Hz), 5.06(1H, dd, J=1.6, 17.0Hz), 5.83(1H, ddd, J=6.7, 10.3, 17.0Hz), 7.17-7.42(5H, m)

比旋光度 [α]<sup>24</sup>D = -58.7°(C=1.24, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0189】

【参考例14】(4R)-3-(4-オキソヘキサノイル)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンの合成

参考例13で得られた、(4R)-3-(5-ヘキセノイル)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン15.02gのN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)-水(120ml)の混合溶液に塩化パラジウム1.46g、塩化銅(I)8.17gを加え、酸素雰囲気下室温にて26時間攪拌した。反応液を1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出(3回)した。得られた有機層を水(3回)、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより再結晶し、目的物11.80g(収率70%)を無色結晶として得た。

mp:90-92°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.01(2H, m), 2.16(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.2Hz), 2.77(1H, dd, J=9.7, 13.3Hz), 2.96(2H, dt, J=2.4, 7.3Hz), 3.30(1H, dd, J=3.3, 13.3Hz), 4.14-4.25(2H, m), 4.66(1H, m), 7.40-7.18(5H, m)

比旋光度 [α]<sup>23</sup>D = -53.4°(C=1.17, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0190】

【参考例15】(4R)-3-(4,4-ジメトキシヘキサノイル)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンの合成

参考例14で得られた、(4R)-3-(4-オキソヘキサノイル)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン1.66gを出発原料に用い、参考例6と同様の方法により目的物1.69g(収率850)

8%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28(3H, s), 1.72-1.90(4H, m), 2.24(1H, dd, J=9.6, 13.3Hz), 2.88(1H, dt, J=17.2, 6.9Hz), 2.97(1H, dd, J=3.2, 13.3Hz), 3.02(1H, m), 3.10(3H, s), 3.11(3H, s), 3.15(1H, m), 3.44(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 4.10(1H, m), 6.85(2H, d, J=6.8Hz), 6.96-7.08(3H, m)

比旋光度 [α]<sup>23</sup>D = -92.0°(C=1.14, MeOH)

#### 【0191】

【参考例16】(4R)-3-[<sup>(2R)</sup>-2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-4,4-ジメトキシヘキサノイル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンの合成

参考例15で得られた、(4R)-3-(4,4-ジメトキシヘキサノイル)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン10.57gのテトラヒドロフラン(250ml)溶液を-78°Cに冷却し窒素雰囲気下、リチウムヘキサメチルジシラジド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液)34.0mlを滴下し、-78°Cにて25分攪拌した。更に1-アゾカルボン酸ジtert-ブチルエヌテル1.25gのテトラヒドロフラン(40ml)溶液を滴下し、-78°Cにて70分攪拌した。ゲル化した反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(3回)した。得られた有機層を水(2回)、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1～5:2)にて精製し目的物12.37g(収率69%)を無色アモルファス状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.65(21H, m), 2.05-2.40(4H, m), 2.60-2.90(1H, br.), 3.00-3.30(2H, m), 3.11(3H, s), 3.20(3H, s), 3.38(1H, m), 3.98(1H, m), 6.05-6.45(1H, br.), 6.80-7.15(5H, m)

比旋光度 [α]<sup>24</sup>D = -59.1°(C=1.06, MeOH)

#### 【0192】

【参考例17】(4R)-4-ベンジル-3-[<sup>(3R)</sup>-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボニル]-2-オキサゾリジノントリフルオロ酢酸塩の合成

参考例16で得られた、(4R)-3-[<sup>(2R)</sup>-2-[1,2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]-4,4-ジメトキシヘキサノイル]-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン3.50gを出発原料に用い参考例5と同様の方法により、目的物1.61g(収率63%)を無色アモルファス状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.33(2H, m), 2.15(3H, s), 2.46(1H, ddd, J=4.5, 6.5, 19.8Hz), 2.61(1H, dt, J=19.8, 8.2Hz), 2.76(1H, dd, J=9.7, 13.4Hz), 3.27(1H, dd, J=3.7, 13.4Hz), 4.20-4.32(2H, m), 4.66(1H, m), 4.99(1H, t, J=4.5Hz), 7.19(2H, d, J=6.9Hz), 7.25-7.40(3H, m), 8.75(br.)

比旋光度  $[\alpha]^{26}_{D} = -205^{\circ}$  ( $C = 1.19, \text{CHCl}_3$ )

【0193】

【参考例18】2-デカンスルホニル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

参考例5で得られた、2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩3.65g のジクロロメタン(145ml)溶液を氷冷し窒素雰囲気下トリアミン5.00ml及びデカンスルホニリクロリド4.85gを加え、3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:2～5:3)にて精製し目的物1.94g(収率39%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 0.88 (3 H, t, J = 6.5 Hz), 1.05-1.55 (14 H, m), 1.63-2.50 (6 H, m), 3.26 (1 H, ddd, J = 6.4, 9.4, 13.9 Hz), 3.48 (1 H, ddd, J = 6.7, 9.4, 13.9 Hz), 3.78 (3 H, s), 5.03 (1 H, br. d, J = 4.2 Hz), 6.97 (1 H, br. d, J = 4.5 Hz)

以下の化合物は、デカンスルホニリクロリドと2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル誘導体を出発原料に用い、参考例18と同様の方法により合成した。

2-デカンスルホニル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 0.87 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.17-1.38 (12 H, m), 1.38-1.50 (2 H, m), 1.83-2.02 (2 H, m), 2.15 (1 H, m), 2.34 (1 H, ddd, J = 6.4, 13.0, 18.1 Hz), 2.56 (1 H, m), 2.76 (1 H, dd, J = 1.4, 5.1, 18.1 Hz), 3.35 (1 H, ddd, J = 5.9, 10.1, 13.9 Hz), 3.59 (1 H, ddd, J = 5.9, 10.0, 13.9 Hz), 3.77 (3 H, s), 5.09 (1 H, m), 7.30-7.43 (3 H, m), 7.76-7.77 (2 H, m)

2-デカンスルホニル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(参考例10副付加体より誘導)

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz), 1.24-1.46 (15 H, m), 1.81-2.16 (4 H, m), 1.97 (3 H, s), 2.36 (1 H, m), 3.25 (1 H, ddd, J = 6.6, 9.3, 13.9 Hz), 3.50 (1 H, ddd, J = 6.5, 9.4, 13.9 Hz), 3.76 (3 H, s), 4.96 (1 H, t, J = 2.7 Hz)

2-デカンスルホニル-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 0.88 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.14-1.48 (14 H, m), 1.77-1.88 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.34 (1 H, ddd, J = 1.1, 4.9, 17.8 Hz), 2.78 (1 H, ddd, J = 0.5, 13.1, 17.8 Hz), 3.08 (1 H, dt, J = 14.1, 8.0 Hz), 3.32-3.48 (2 H, m), 3.40

(3 H, s), 5.00 (1 H, dd, J = 1.1, 5.3 Hz), 7.17 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 7.25-7.40 (3 H, m)

【0194】

【参考例19】2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウム1.50gとベンゼン(30ml)の懸濁液に窒素雰囲気下、オキザリルクロリド1.49mlとN,N-ジメチルホルムアミド100mlを加え、60°Cにて1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、更に沈殿物を濾別し得られた濾液を減圧下濃縮し、更にトルエン(30ml)共沸を2回行うことにより、粗2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニルクロリドを調製した。2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩1.50gのジクロロメタン(15ml)溶液を氷冷し窒素雰囲気下、トリエチアルミン3.30mlを加えた。次いで先に調製した粗2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニルクロリドのジクロロメタン(15ml)溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)にて精製し、目的物1.08g(収率44%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 1.96-2.29 (3 H, m), 2.38 (1 H, m), 3.16-3.30 (2 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.71-3.81 (1 H, m, overlapped with δ 3.78), 3.78 (3 H, s), 5.03 (1 H, m), 6.96 (1 H, m), 7.21-7.51 (8 H, m)

以下の化合物は、各種スルホニリクロリドと2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル誘導体を出発原料に用い、参考例19と同様の方法により合成した。

2-(3-フェニルプロパンスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 1.95-2.45 (6 H, m), 2.68-2.82 (2 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.48 (1 H, m), 3.73 (3 H, s), 5.02 (1 H, br. d, J = 4.6 Hz), 6.95 (1 H, br. d, J = 4.8 Hz), 7.10-7.38 (5 H, m)

2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロビリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) d 1.92-2.10 (2 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.49 (1 H, m), 3.20-3.33 (2 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.81 (1 H, m), 5.05 (1 H, m), 6.99 (1 H, br. d, J = 4.2 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1 H, m), 7.43 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.54 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 7.6 Hz)

2-[2-(4'-メトキシフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.10 (2 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.41 (1 H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 3.58 (1 H, m), 3.74-3.92 (1 H, m, overlapped with δ 3.78 and δ 3.85), 3.78 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 5.04 (1 H, m), 6.93-7.02 (3 H, m), 7.24-7.32 (2 H, m), 7.45-7.60 (4 H, m)

2-[2-(4-フェノキシフェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98-2.01 (2 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.40 (1 H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.55 (1 H, m), 3.70-3.85 (1 H, m, overlapped with δ 3.78), 3.78 (3 H, s), 5.05 (1 H, m), 6.93-7.02 (5 H, m), 7.10 (1 H, m), 7.20 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.36 (2 H, m)

2-[2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.10 (2 H, m), 2.15-2.50 (2 H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.55 (1 H, m), 3.69-3.84 (1 H, m, overlapped with δ 3.78), 3.78 (3 H, s), 5.05 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (1 H, m), 7.21 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2 H, d, J = 8.8 Hz)

2-[2-[4-(3-クロロフェノキシ)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98-2.12 (2 H, m), 2.13-2.50 (2 H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.56 (1 H, m), 3.67-3.85 (1 H, m, overlapped with δ 3.78), 3.78 (3 H, s), 5.06 (1 H, m), 6.84-7.10 (6 H, m), 7.21-7.31 (3 H, m)

2-[2-(4-プロモフェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.11 (2 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.40 (1 H, m), 3.08-3.22 (2 H, m), 3.53 (1 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 5.03 (1 H, br. d, J = 4.6 Hz), 6.98 (1 H, br. d, J = 4.8 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2 H, d, J = 8.3 Hz)

2-(3-フェニルプロパンスルホニル)-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.13 (1 H, m), 2.20-2.40 (3 H, m), 2.55 (1 H, m), 2.76 (1 H, m), 2.81 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.37 (1 H, ddd, J = 6.1, 9.3, 14.0 Hz), 3.59 (1 H, ddd, J = 6.1, 9.4, 14.0 Hz), 3.72

(3 H, s), 5.08 (1 H, m), 7.15-7.42 (8 H, m), 7.68 (2 H, m)

2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.42 (4 H, m), 2.56 (1 H, m), 2.65-2.73 (1 H, m, overlapped with δ 2.74), 2.62-2.82 (2 H, m), 3.36 (1 H, ddd, J = 6.4, 9.1, 14.0 Hz), 3.57 (1 H, ddd, J = 6.5, 9.1, 14.0 Hz), 3.73 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 5.07 (1 H, m), 6.82 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.28-7.44 (3 H, m), 7.68 (2 H, m)

2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11 (1 H, m), 2.34 (1 H, dq, J = 18.1, 6.5 Hz), 2.56 (1 H, m), 2.75 (1 H, m), 3.21-3.40 (2 H, m), 3.68 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.91 (1 H, m), 5.10 (1 H, m), 7.32 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 7.34-7.42 (4 H, m, overlapped with δ 7.32 and δ 7.43), 7.43 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.74 (2 H, m)

2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエ斯特ル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.49 (6 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.72 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.26 (1 H, ddd, J = 6.4, 9.1, 14 Hz), 3.49 (1 H, ddd, J = 6.5, 9.

30 1, 14 Hz), 3.72 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 4.95 (1 H, br. d, J = 4.6 Hz), 6.83 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (2 H, d, J = 8.5 Hz)

2-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエ斯特ル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.41 (6 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.72 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 3.26 (1 H, dd, d, J = 5.9, 9.5, 14 Hz), 3.49 (1 H, ddd, J = 5.9, 9.5, 14 Hz), 3.71 (3 H, s), 4.95 (1 H, m), 5.05 (2 H, s), 6.90 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.30-7.44 (5 H, m)

2-(ビフェニル-4-イル)メタンスルホニル-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエ斯特ル

IR (KBr, pellet, cm<sup>-1</sup>) : 2953, 1747, 1684

2-(3-(ビフェニル-4-イル)プロパンスルホニル)-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエ斯特爾

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.42 (6 H, m), 1.96 (3 H, s), 2.77-2.85 (2 H, m), 3.31 (1 H, ddd, J =

6.0, 9.4, 14.1 Hz), 3.54 (1 H, ddd, J = 6.3, 9.4, 1  
4.1 Hz), 3.71 (3 H, s), 4.96 (1 H, m), 7.26-7.39  
(5 H, m), 7.41-7.50 (2 H, m), 7.51-7.59 (2 H, m)  
2-[2-(ビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル  
-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル  
エステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.25 (3 H, m), 2.01  
(3 H, s), 2.40 (1 H, m), 3.30 (2 H, t, J = 8.3 Hz),  
3.61 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.84 (1 H, m),  
5.02 (1 H, m), 7.26-7.69 (9 H, m)

2-[2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニル]-6-メチル-  
-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル  
エステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.47 (4 H, m), 1.97  
(3 H, s), 3.13-3.27 (2 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.79  
(1 H, m), 3.76 (3 H, s), 4.97 (1 H, m), 7.18 (2 H,  
d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2 H, d, J = 8.4 Hz)

2-[2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホニル]  
-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボ  
ン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 (3 H, s), 1.98-2.15  
(3 H, m), 2.36 (1 H, m), 3.22-3.29 (2 H, m), 3.58  
(1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.85 (1 H, m), 4.99 (1 H,  
m), 7.32 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (2 H, d, J =  
8.6 Hz), 7.49 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (2 H, d, J  
= 8.3 Hz)

2-[2-(4'-フルオロピフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.15 (2 H, m), 1.97  
(3 H, s), 2.33-2.42 (2 H, m), 3.21-3.29 (2 H, m),  
3.58 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.83 (1 H, m), 4.98  
(1 H, m), 7.07-7.16 (2 H, t, J = 8.7 Hz), 7.29-7.3  
4 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.48-7.54 (4 H, m)

2-[2-(4-(2-ピリジル)フェニル)エタンスルホニル]-6-  
メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸  
メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-2.15 (3 H, m), 1.97  
(3 H, s), 2.36 (1 H, m), 3.27 (2 H, m), 3.58 (1 H,  
m), 3.76 (3 H, s), 3.81 (1 H, m), 4.98 (1 H, m),  
7.23 (1 H, m), 7.36 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.7  
8 (2 H, m), 7.95 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 8.68 (1 H,  
m)

#### 【0195】

【参考例20】2-[2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナト  
リウム1.00gとベンゼン(9.0ml)の懸濁液に窒素雰囲気  
下、オキザリルクロリド0.54mlとN,N-ジメチルホルムア  
ミド50mlを加え60°Cにて3.5時間搅拌した。反応液を室  
温に戻し、更に沈殿物を滤別し、得られた滤液を減圧下  
濃縮し、更にトルエン(10ml)共沸を2回行うことにより

ミド30mlを加え、60°Cにて1時間搅拌した。反応液を室  
温に戻し、更に沈殿物を滤別し、得られた滤液を減圧下  
濃縮し、更にトルエン(30ml)共沸を2回行うことによ  
り、粗2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホニ  
ルクロリドを調製した。得られた4-フェニル-2,3,4,5-  
テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩(参考例10副付加体より誘導)700m  
gのジクロロメタン(8.0ml)溶液を氷冷し窒素雰囲気  
下、トリエチルアミン1.40mlを加えた。次いで先に調  
製した粗2-(4'-クロロピフェニル-4-イル)エタンスルホ  
ニルクロリドのジクロロメタン(8.0ml)溶液を滴下し、2  
時間搅拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を  
加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。  
得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗净の後、硫  
酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた淡黃  
色固体をヘキサン-酢酸エチルより再沈殿し目的物958  
mg(收率89%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (3 H, s), 2.34 (1 H,  
dd, J = 4.6, 17.7 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 13.1,  
20 7.7 Hz), 3.10-3.28 (2 H, m), 3.37-3.47 (2 H, m), 3.  
41 (3 H, s), 3.73 (1 H, m), 5.02 (1 H, d, J = 5.1  
Hz), 7.17 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 7.28-7.42 (7 H, m),  
7.46-7.53 (4 H, m)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(参考例10副付加体より誘導)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (3 H, s), 2.33 (1 H,  
dd, J = 0.9, 5.1, 17.8 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 1  
3.1, 17.8 Hz), 3.10-3.25 (2 H, m), 3.33-3.45 (2 H,  
m), 3.41 (3 H, s), 3.73 (1 H, m), 3.85 (3 H, s),  
5.01 (1 H, br. d, J = 4.9 Hz), 6.97 (2 H, d, J = 8.7  
Hz), 7.17 (2 H, d, J = 7.0 Hz), 7.25-7.40 (5 H,  
m), 7.45-7.55 (4 H, m)

#### 【0196】

【参考例21】2-[2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナ  
トリウム1.60gとベンゼン(10ml)の懸濁液に窒素雰囲気  
下、オキザリルクロリド1.20mlとN,N-ジメチルホルムア  
ミド50mlを加え60°Cにて3.5時間搅拌した。反応液を室  
温に戻し、更に沈殿物を滤別し、得られた滤液を減圧下  
濃縮し、更にトルエン(10ml)共沸を2回行うことにより  
粗2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニル  
クロリドを調製した。参考例9で得られた、4-メチル-  
2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル  
エステルトリフルオロ酢酸塩1.00gのジクロロメタン(1  
0ml)溶液を氷冷し窒素雰囲気下、トリエチルアミン2.30  
mlを加えた。次いで先に調製した粗2-(4'-メトキシビ

フェニル-4-イル)エタンスルホニルクロリドのジクロロメタン(10ml)溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより再沈殿し目的物550mg(収率35%)を淡橙色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96-2.14(3H, m), 1.97(3H, s), 2.37(1H, m), 3.53-3.59(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.76(3H, s), 3.85(3H, s), 4.98(1H, m), 6.97(2H, m), 7.28(2H, m), 7.48-7.51(4H, m)

#### 【0197】

【参考例22】(4R)-4-ベンジル-3-[ (3R)-2-[2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニル]-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボニル]-2-オキサゾリジノンの合成

2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホン酸ナトリウム1.80gとベンゼン(20ml)の懸濁液に窒素雰囲気下、オキザリルクロリド730mlとN,N-ジメチルホルムアミド100mlを加え60℃に加温し1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、更に沈殿物を濾別し得られた濾液を減圧下濃縮し、更にトルエン(20ml)共沸を2回行うことにより粗2-(4'-クロロビフェニル-4-イル)エタンスルホニルクロリドを調製した。(4R)-4-ベンジル-3-[ (3R)-6-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-イル-アセチル]-2-オキサゾリジノン1.57gのジクロロメタン(30ml)溶液を氷冷し窒素雰囲気下、トリエチルアミン1.35ml及び4-ジメチルアミノピリジン465mgを加えた。次いで先に調製した粗2-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)エタンスルホニルクロリドの黄色粉末を5分間かけ徐々に加え、更に1.5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7:3)にて精製し目的物1.01g(収率99%)を茶色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01(3H, s), 2.05-2.30(4H, m), 2.84(1H, dd, J=9.2, 13.6Hz), 3.18-3.30(2H, m), 3.28(1H, dd, J=3.2, 13.6Hz), 3.51(1H, ddd, J=6.1, 10.9, 13.9Hz), 3.80(1H, ddd, J=6.9, 9.8, 13.9Hz), 4.20-4.30(2H, m), 4.64(1H, m), 5.96(1H, m), 7.15-7.55(13H, m)

#### 【0198】

【参考例23】2-[ [2-(4-フェニルエチニル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3

#### -カルボン酸メチルエステルの合成

窒素雰囲気下、2-[2-(4-プロモフェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル968mgのN,N-ジメチルホルムアミド(10m l)溶液にフェニルアセチレン651mg、ヨウ化銅(I)119mg、トリエチルアミン1.10ml、ジクロロ(ビストリフェニルホスフィン)パラジウム(II)175mgを加え60℃に加温攪拌した。6時間後更にフェニルアセチレン651mg、ヨウ化銅(I)119mg、トリエチルアミン1.10ml、ジクロロ(ビストリフェニルホスフィン)パラジウム(II)175mgを加え80℃にて一晩攪拌した。反応液を室温に戻した後、1N塩酸に注ぎ反応を終了し、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、水(2回)、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7:3)にて精製し目的物1.01g(収率99%)を茶色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.10(2H, m), 2.20(1H, m), 2.40(1H, m), 3.12-3.30(2H, m), 3.57(1H, m), 3.68-3.82(1H, m, overlapped with δ 3.78), 3.78(3H, s), 5.04(1H, br. d, J=4.2Hz), 6.99(1H, br. d, J=8.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.26-7.40(3H, m), 7.43-7.58(4H, m)

以下の化合物は、同様の方法により2-[2-(4-プロモフェニル)エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルと4-メトキシフェニルアセチレンを出発原料に用い合成した。

2-[ [2-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニル]エタンスルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-2.10(2H, m), 2.18(1H, m), 2.38(1H, m), 3.12-3.28(2H, m), 3.53(1H, m), 3.65-3.85(1H, m, overlapped with δ 3.76 and δ 3.81), 3.76(3H, s), 3.81(3H, s), 5.01(1H, m), 6.86(2H, d, J=8.9Hz), 6.97(1H, br. d, J=3.9Hz), 7.20(2H, d, J=8.0Hz), 7.38-7.54(4H, m)

#### 【0199】

【参考例24】2-デカンスルホニル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸N-ベンジルオキシアミドの合成

2-デカンスルホニル-4-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(参考例10副付加体より誘導)110mgのテトラヒドロフラン(3.0ml)-1,4-ジオキサン(1.0ml)の混合溶液に0.5N水酸化ナトリウム水溶液1.4mlを加え室温にて一晩攪拌した。反応液を40℃に加温し、さらに11時間攪拌した。反応液室温へ戻した後、5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食

塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。有機溶媒を減圧留去後、得られた残渣を33%含水テトラヒドロフラン(6.0ml)に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノプロピル)]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩121mg、0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩121mgを加え室温にて2.5時間攪拌した。更に反応液にトリエチルアミン3.5mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:2)にて精製することにより、目的物97.4mg(収率60%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.18-1.50(14H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.10(3H, s), 2.33(1H, dd, J=4.3, 17.4Hz), 3.04(1H, ddd, J=6.9, 9.0, 15.8Hz), 3.21(1H, dd, J=13.1, 17.4Hz), 3.30-3.47(2H, m), 4.39(1H, d, J=11.0Hz), 4.49(1H, d, J=4.7Hz), 4.64(1H, d, J=11.0Hz), 7.07(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.21-7.41(8H, m), 8.21(1H, s)

#### 【0200】

#### 【参考例25】6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-2-ヘキサンの合成

1-ベンジルオキシ-5-ヘキセン-2-オール5.00gの12.5%含水N,N-ジメチルホルムアミド(80ml)溶液に塩化パラジウム(I)430mg、塩化銅(I)2.65gを加え酸素雰囲気下27時間攪拌した。反応液を0.5N塩酸へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出(2回)した。得られた有機層を水(3回)、飽和食塩水にて順次洗浄の後、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濃縮後得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:2～1:1)にて精製することにより目的物2.31g(収率43%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.85(2H, m), 2.16(3H, s), 2.47(1H, d, J=2.2Hz), 2.51-2.72(2H, m), 3.34(1H, dd, J=7.4, 9.5Hz), 3.49(1H, d, J=3.5, 9.5Hz), 3.80(1H, m), 4.55(2H, s), 7.25-7.40(5H, m)

#### 【0201】

#### 【参考例26】6-ヒドロキシメチル-1-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロビリダジンの合成

参考例25で得られた、6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-2-ヘキサン2.07gのテトラヒドロフラン(35ml)溶液にN-(4-フェノキシフェニルスルホニル)ヒドラジン2.58gを加え室温にて3.5時間攪拌した。N-(4-フェノキシフェニルスルホニル)ヒドラジン135mgを追加し、更に室温にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮の後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン：酢酸エチル=3:2～1:1)にて粗精製することにより、主生成物4.26gを無色油状物質として得た。得られた無色油状物質をテトラヒドロフラン(75ml)に溶解し氷冷した。窒素雰囲気下トリフェニルホスフィン2.88gを加えた後、アゾジカルボン酸ジエチルエステル(40%トルエン溶液)5.00mlを滴下し、1.5時間攪拌した。トリフェニルホスフィン443mg、アゾジカルボン酸ジエチルエステル(40%トルエン溶液)800mlを追加し更に、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮の後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7:2～3:1)にて粗精製することにより主生成物2.45gを無色油状物質として得た。得られた無色油状物質をメタノール(70ml)-酢酸(8ml)の混合溶媒に溶解し触媒量のパラジウム黒を加え水素雰囲気下、35℃にて30時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)にて精製することにより目的物1.12g(収率33%)を無色アモルファス状物質として得た。なおこの際6-ベンジルオキシメチル-1-(4-フェノキシフェニルスルホニル)-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロビリダジン760mgを回収した。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(1H, m), 1.90-2.20(3H, m), 1.93(3H, s), 3.61(1H, dt, J=11.4, 6.7Hz), 3.78(1H, dt, J=11.4, 5.7Hz), 4.25(1H, m), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=7.7Hz), 7.22(1H, t, J=7.7Hz), 7.41(2H, t, J=7.7Hz), 7.86(2H, d, J=8.8Hz)

以下の化合物は、参考例26と同様の方法によりN-(ビフェニル-4-イル)スルホニルヒドラジンを用い合成した。

#### 6-ヒドロキシメチル-1-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロビリダジン

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50(1H, m), 1.90-2.20(3H, m), 1.95(3H, s), 3.64(1H, m), 3.78(1H, m), 4.30(1H, m), 7.42(1H, t, J=7.4Hz), 7.48(2H, t, J=7.4Hz), 7.61(2H, d, J=7.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.98(2H, d, J=8.6Hz)

#### 【0202】

【製剤例1】(ハードカプセル剤)標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100mgの粉末状の実施例1の化合物、150mgのラクトース、50mgのセルロース及び6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

#### 【0203】

【製剤例2】(ソフトカプセル剤)消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、実施例2の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥する。

## 【0204】

【製剤例3】(錠剤) 常法に従って、100 mgの実施例3の化合物、0.2 mgのコロイド性二酸化珪素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び98.8 mg のラクトースを用いて製造する。

【0205】尚、所望により、削皮を塗布する。

## 【0206】

【製剤例4】(注射剤) 1.5 重量% の実施例4の化合物を、10容量% のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造する。 10

## 【0207】

【製剤例5】(懸濁剤) 5 ml中に、100 mgの微粉化した実施例5の化合物、100 mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5 mgの安息香酸ナトリウム、1.0 g のソルビトール溶液(日本薬局方) 及び0.025 mlのバニリンを含有するように製造する。

## 【0208】

【製剤例6】(クリーム) 40% のホワイトベトロラトム、3%の微結晶性ワックス、10% のラノリン、5%のスパン20、0.3%のトゥイーン20及び41.7% の水からなる5 gのクリーム中に100mgの微粉化した実施例6の化合物を混入することにより製造する。 20

## 【0209】

【製剤例7】(クリーム) 実施例7の化合物 2 重量部、1,2-プロパンジオール 5 重量部、グリセロールステアレート 5 重量部、鯨ロウ 5 重量部、イソプロピルミリステート 10重量部、ポリソルベート 4 重量部の混合物を加温し、冷却し、次いで攪拌しながら、水、69重量部を加え、クリームを製造する。 30

## 【0210】

【製剤例8】(塗布用液剤) 実施例8の化合物 1 重量部をポリエチレングリコール300 99重量部に混合して塗布用液剤を製造する。

## 【0211】

【製剤例9】(軟膏) 実施例9の化合物 2 重量部、ポリエチレングリコール400 40重量部、ポリエチレングリコール1500 58重量部を加温下混合溶解した後、冷却

して軟膏を製造する。

## 【0212】

【試験例】<マトリックスメタロプロティナーゼ阻害活性の測定>マトリックスメタロプロティナーゼ阻害活性は、Tanzawaらの方法(J. Antibiotics, vol45, 1733-1737)に従い、ゼラチナーゼB阻害活性を指標として測定した。すなわち、ゼラチナーゼBはヒトフィプロザルコマ細胞のTNF $\alpha$ 添加無血清培養液より調整したものを、また、基質としてはラット尾より調整したI型コラーゲンを放射性元素で標識した後に熱変性によりゼラチン化したものを用いて、薬剤存在下及び非存在下のゼラチナーゼB活性を計測した。薬剤非存在下のゼラチナーゼB活性を50%阻害する薬剤濃度をIC<sub>50</sub>とし、この値でゼラチナーゼB阻害活性を評価した。

## 【0213】

## 【表7】

化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> 値
1 8	3. 5 nM
2 2	4. 5 nM

表7 から明らかなように、実施例1 8の化合物及び実施例2 2の化合物は顕著なマトリックスメタロプロティナーゼ阻害活性を示した。

## 【0214】

【発明の効果】本発明により、優れたマトリックスメタロプロティナーゼ阻害活性を有する化合物を提供することができる。また、本発明の化合物は、マトリックスメタロプロティナーゼ阻害活性により改善されうる疾患、例えば、各種癌細胞の転移浸潤または増殖、変形性関節炎、リウマチ様関節炎、歯周疾患、角膜潰瘍、骨粗鬆症等の骨吸收疾患、多発位硬化症、ミエリン退化の治療、血管新生を伴う疾患、皮膚及び胃腸管の潰瘍形成、アテローム性動脈硬化症並びに腎炎等に対する予防及び治療薬として有用である。

## フロントページの続き

(72) 発明者 丹沢 和比古

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 蔤方 慎一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC28 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 GA08

MA04 NA14 ZA33 ZA45 ZA67

ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB15

ZB26 ZC20